

DIE MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG
DER BLUTVISKOSITÄT
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
VON BL 191

Irene Franke

1974

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Z ö l l n e r

Die medikamentöse Beeinflussung der Blutviskosität unter
besonderer Berücksichtigung von BL 191

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irene F r a n k e

aus München

1 9 7 4

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. H e s s

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Z ö l l n e r

Dekan: Prof. Dr. E. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 23.4.1974



Meinen Eltern

in Dankbarkeit

Herrn Prof. Dr. H. H e s s möchte ich für die
 Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge
 und Anregungen, sowie für das stets gezeigte
 Interesse an dieser Arbeit sehr herzlich danken.

I n h a l t

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen:	2
2.1. Definition der Viskosität und ihre Beeinflussung durch physiologische Faktoren.	2
2.1.1 Die Newtonsche Gleichung.	2
2.1.2 Thixotropie.	4
2.1.3 Erythrozytenaggregation und Geschwindigkeitsprofil.	5
2.1.4 Theorien über die Änderung der Blutviskosität.	6
2.1.4.1 Der Hämatokrit.	6
2.1.4.2 Innere Erythrozytenviskosität.	7
2.1.4.3 Plasmatische Faktoren und Thrombozyten.	8
2.2 Beeinflussung der Durchblutung durch Medikamente.	9
2.2.1 Adenylverbindungen.	11
2.2.2 Rheomacrodex.	12
2.2.3 BL 191.	14
2.3 Streptokinase und fibrinolytische Therapie.	17
3. Versuche.	25
3.1 Apparatur und Bestimmungsmethoden.	25
3.1.1 Brookfield - Viskosimeter.	25
3.1.1.1 Physikalische Grundlagen und Aufbau des Instruments.	25
3.1.1.2 Durchführung der Messungen.	31
3.1.1.3 Relation von Skalenteilen und Poise.	32
3.1.2 Hämatokritbestimmung.	33

3.1.3	Plättchenagglutinationstest (PAT) und Plättchenadhäsionstest (PAI).	33
3.1.4	Fehlerbetrachtung.	35
3.1.4.1	Viskosität.	35
3.1.4.2	Hämatokrit.	36
3.2	Versuchsabläufe und Ergebnisse.	37
3.2.1	Laevadosin: Bestimmung von Viskosität und Hämatokrit.	37
3.2.2	Rheomacrodex: Bestimmung von Viskosität und Hämatokrit.	42
3.2.3	BL 191: Bestimmung von Viskosität, Hämatokrit, PAT und Blutdruck.	47
3.2.4	Verdünnungsreihen mit BL 191.	75
3.2.5	Streptase: Bestimmung von Viskosität, Hämatokrit, PAI, PAT, Fibrinogen und Quickwert.	89
4.	Diskussion der Ergebnisse.	95
4.1	Vergleich von Laevadosin, Rheomacrodex und BL 191 in Bezug auf Viskositäts- und Hämatokritänderung.	95
4.2	Viskosität - Hämatokrit - Beziehungen unter der Wirkung von BL 191.	102
4.3.	Betrachtung des PAT bei Gabe von BL 191.	103
4.4.	Betrachtung von Viskosität - und Hämatokritänderungen, sowie Änderungen des PAT, PAI und des Fibrinogens während der Streptolyse.	104
5.	Zusammenfassung.	106
6.	Literaturverzeichnis.	108

1. Einleitung

Die weite Verbreitung der obliterierenden Angio - pathien unter der Bevölkerung hat es notwendig gemacht, nach immer neuen Methoden der Therapie und Diagnostik zu suchen. Das bedeutsamste Mittel zur Abklärung von Strombahnhindernissen ist heute die Angiographie. Es gibt jedoch einfachere - und weniger blutige - Untersuchungsmöglichkeiten: neben Auskultation, Palpation und der Ratschowschen Lagerungsprobe vor allem die Oszillographie und die Venenstauplethysmographie, die ein direktes Maß für die Durchblutung eines Gliedes liefert.

Eine Art, Änderungen der Durchblutung, die durch bestimmte Medikamente verursacht wurden, zu erfassen, ist die Messung der Blutviskosität. " Die Regulation der Durchblutung erfolgt durch eine ,konzentrierte Aktion' von Änderungen des Gefäßmuskeltonus (und damit des Gefäßlumens eines Gefäßabschnittes) und lokalen Änderungen der Viskosität des Blutes " (Hess, 1). Eine Steigerung des Blutstromes bedeutet ein Abfallen der Viskosität und umgekehrt. Die Tatsache, daß im Kapillarbereich der Gefäßmuskeltonus keine Rolle mehr spielt, läßt die Viskosität zu einem sehr wesentlichen Faktor in der Rheologie werden.

2. Theoretische Grundlagen:

2.1. Definition der Viskosität und ihre Beeinflussung durch physiologische Faktoren.

2.1.1. Die Newtonsche Gleichung.

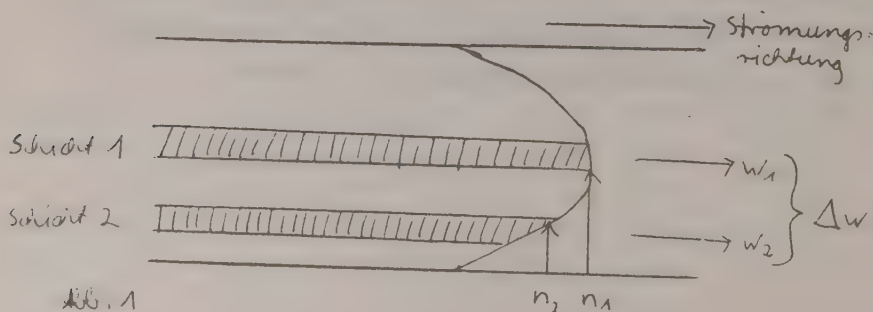
Viskosität ist die innere Reibung einer Flüssigkeit oder eines Gases, d.h. die Fähigkeit, der gegenseitigen Verschiebung zweier aneinandergrenzender Schichten einen Widerstand entgegenzusetzen. (Kohlrausch, 2).

Isaac Newton formulierte diese Beziehung in dem Ansatz:

$$\tau = \eta \frac{\delta w}{\delta n}$$

Dabei ist τ die Schubspannung oder Scherkraft, die zur Verschiebung der Schichten aufgewendet werden muß, w der Geschwindigkeitsgradient zwischen den in Strömungsrichtung fließenden parallelen Schichten, n die Normale senkrecht zur Strömungsrichtung und η die Viskosität.

(Abb. 1)

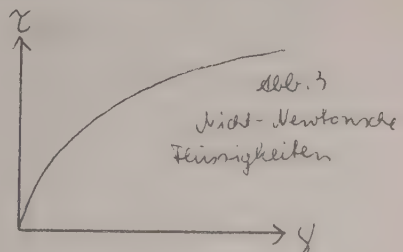
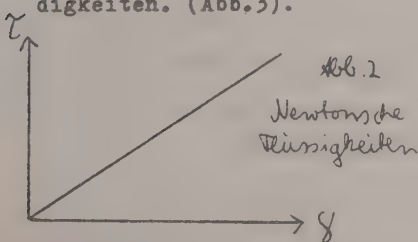


Der Ausdruck $\delta w / \delta n$ läßt sich vereinfachend als Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ bezeichnen. Damit ist die Viskosität η als Verhältnis der Scherkraft zur Schergeschwindigkeit definiert.

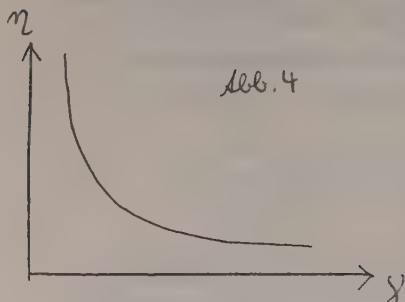
$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

τ hat die Dimension dyn cm^{-2} , $\dot{\gamma} \text{ sec}^{-1}$, η somit dyn sec cm^{-2} .

Für die Gruppe der homogenen Flüssigkeiten (die sog. Newtonschen Flüssigkeiten) ist der Ausdruck $\tau / \dot{\gamma}$ bei gleichbleibender Temperatur konstant. Eine Änderung der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ würde also eine proportionale Änderung der Scherkraft τ bedeuten (Abb.2). Dieses Verhalten zeigen z.B. Wasser und dünne Öle. Blut gehört jedoch zur Gruppe der inhomogenen, nicht-Newtonschen Flüssigkeiten, bei denen sich die Scherkraft nicht proportional zur Schergeschwindigkeit ändert und die Viskosität η somit keine Materialkonstante darstellt. Wieviel Kraft zu einer Bewegung aufgewendet werden muß, hängt nämlich bei einer kolloidalen Lösung wie Blut von der Ausrichtung und Kohäsionsbereitschaft ihrer Teilchen ab, und diese wiederum ändert sich bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten. (Abb.3).



Wie die Abbildung 4 zeigt, ist also die Blutviskosität eine Funktion der Schergeschwindigkeit.

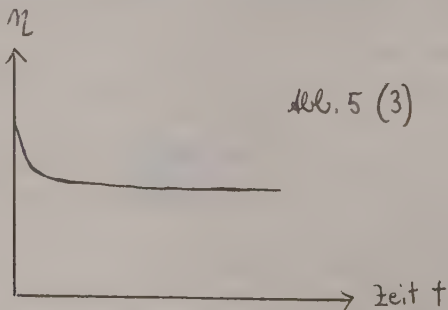


Sie sinkt mit wachsender Schergeschwindigkeit und verhält sich damit "pseudo-plastisch". Man bezeichnet sie auch als "Scheinviskosität" oder "Strukturviskosität".

Aus den Abbildungen 3 und 4 ist ersichtlich, daß sich das Blut bei sehr hohen Schergeschwindigkeiten wieder wie eine Newtonsche Flüssigkeit verhält.

2.1.2 Thixotropie

Blut besitzt die Eigenschaft der Thixotropie, der reversiblen Gel - Sol - Gel - Umwandlung. Unterwirft man es einer konstanten Scherung, so fällt seine Viskosität auf einen bestimmten Wert ab, auch wenn die Schergeschwindigkeit gleich bleibt. (Abb.5). Dieser Vorgang ist reversibel. Seine Dauer hängt von der Art des Versuches, der Apparatur und der Flüssigkeit ab. Es gibt thixotrope Flüssigkeiten, bei denen Abfall und Rückbildung nur Mikrosekunden in Anspruch nehmen, bei anderen kann beides Tage dauern.

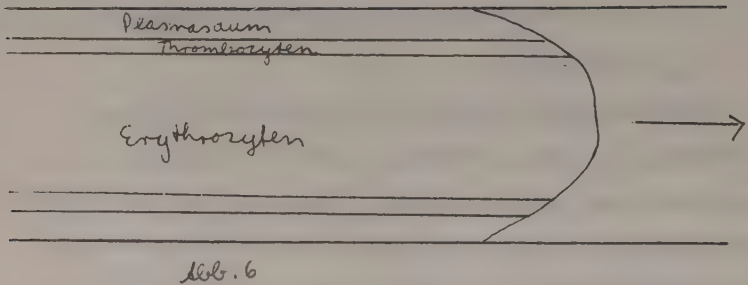


2.1.3 Erythrozytenaggregation und Geschwindigkeitsprofil.

Nach Dintenfaß (4) ist die Aggregation und Desaggregation der roten Blutkörperchen ein dynamischer Prozeß und hängt ebenso wie die Viskosität von der Schergeschwindigkeit des Blutes ab: im Bereich niedriger Geschwindigkeitsgradienten kommt es am leichtesten zur Aggregation. So ist es nicht verwunderlich, daß das in den Gefäßen strömende Blut folgendes Geschwindigkeitsprofil ausbildet: im Axialstrom fließen die Erythrozyten und Leukozyten mit der höchsten Geschwindigkeit, was eine Beschleunigung des O_2 -Transportes zur Folge hat, weiter außen folgen die Thrombozyten und am Gefäßrand ein schmaler Plasmasaum. (Abb.6).

Die erniedrigte Viskosität in kleinen Gefäßen (mit einem Lumendurchmesser zwischen 0,2 und 0,04 mm) wird durch diesen Plasmasaum verursacht, da er bei abnehmendem Gefäßradius im Verhältnis zu den anderen Schichten breiter wird. (Fahraeus-Lindquist-Effekt, 5). Je mehr der Gefäßdurchmesser abnimmt, desto wichtiger werden daher auch die plasmatischen Faktoren für die Beeinflussung der Blutviskosität (siehe Kap. 2.1.4.3.)

Im Zentralbereich ist die Profilparabel abgeflacht, der Geschwindigkeitsgradient dW/dn wird also sehr klein, die Aggregation erleichtert. Diesen Modell wird durch exakte Untersuchungen von Fahraeus (6) und Karnis et al. (7) gestützt.



Wenn die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, und damit die Scherkraft unter einen bestimmten Wert sinkt, (z.B. durch Blutdruckabfall) können die Erythrozyten im Bereich der Achse so stark aggregieren, daß es zu der sogenannten "Geldrollenform" der Aggregate und schließlich zu einer kompakten Säule kommt, die von einem Plasmamantel umgeben ist (Sludging - Phänomen). Daraus resultiert eine steigende Viskosität. Nach maximalem Viskositätsanstieg zeigt das Blut Newtonsches Verhalten: trotz Senkung der Schergeschwindigkeit kann die Viskosität nicht mehr erhöht werden (Vogtmann, et al., 8).

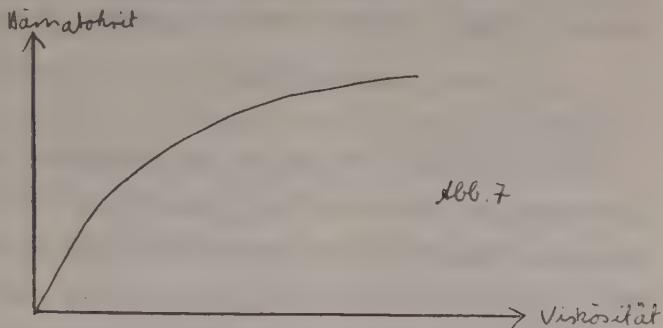
2.1.4 Theorien über die Änderung der Blutviskosität.

Die Aggregation der Erythrozyten ist aber nicht der einzige Mechanismus, durch den das Blut seine Viskosität ändern kann. Hier spielen eine ganze Reihe von Faktoren zusammen.

2.1.4.1 Der Hämatokrit.

Offensichtlich ist wohl, daß die Blutviskosität zugleich mit dem Prozentsatz an roten Blutkörperchen,

dem Hämatokrit, steigt und fällt - als Folge eines einfachen Verdünnungseffektes (Abb.7).



Entsprechende Untersuchungsergebnisse werden auch von einer Anzahl von Autoren angegeben. (Hatschek, 9; Dintenfaß, 10; Roscoe, 11; Schenk et al., 12; Wells und Merrill, 13).

2.1.4.2 Innere Erythrozytenviskosität.

Auffällig an diesen Untersuchungen ist, daß selbst bei einem Hämatokrit von ~ 90 - 100 % das Blut noch flüssig ist, also eine relativ niedere Viskosität hat, während eine Suspension, die denselben Prozentsatz an starren Teilchen enthielte, bereits die "Viskosität" eines Festkörpers besitzen müßte. Daraus kann man schließen, daß die roten Blutkörperchen eine gewisse "Innere Viskosität" haben. (Dintenfaß, 4). Das Innere eines Erythrozyten besteht aus zwei Phasen, einer festen (Hämoglobin) und einer flüssigen (Protein und Elektrolytlösung), die einer Sol - Gel - Umwandlung unterliegen können. Dieser inneren Viskosität wird durch eine

Änderung der Einsteinschen Gleichung, die die Viskosität von Suspensionen starrer Teilchen beschreibt, Rechnung getragen. Einsteinsche Gleichung:

$$\eta_r = 1 + 2,5 C_v ;$$

wobei $\eta_r = \eta / \eta_o$.

η_r ist die relative Viskosität der Suspension, η die Viskosität der Suspension, η_o die Viskosität der flüssigen Phase und C_v die Volumenfraktion der festen Phase. Die Gleichung gilt nur für extrem niedere Teilchenkonzentrationen. Dintenfaß (14) fand für Blut folgende Beziehung:

$$\log \eta_r = \frac{F_{oo} [(p + 0,4)/(p + 1)]}{1 - F_{oo}} ;$$

wobei $p = \eta_i / \eta_o$.

Als F_{oo} bezeichnet er das Sedimentvolumen der Suspension, wenn die gelösten Teilchen ausgefällt sind. η_i ist die innere Viskosität der Teilchen.

2.1.4.3 Plasmatische Faktoren und Thrombozyten.

Auch über die plasmatischen Gerinnungsfaktoren kann die Blutviskosität weitgehend beeinflusst werden. Die Flüssigkeit des Blutes ist sozusagen ein labiles Gleichgewicht, das durch ständige Interaktionen der Plasmaeiweiße Thrombin, Plasmin und Fibrinogen, und der Inhibitoren Antithrombin und Antiplasmin aufrecht erhalten wird. Von der Gefäßwand wird eine starke fibrinolytische Aktivität entwickelt, die einer

möglicherweise latenten Gerinnung entgegenwirkt (Róka,15). Die Antiplasminе wiederum verhindern eine überschießende proteolytische Reaktion.

Ein Anstieg des Fibrinogenspiegels bewirkt vermehrte Aggregation der Erythrozyten und damit steigende Blutviskosität (Ehrly et al.,16). Wie aus einer Untersuchung von Wells (17) hervorgeht, ist bei erhöhtem Fibrinogengehalt des Blutes auch die Viskosität deutlich erhöht.

Die Plasmaeiweiße beeinflussen aber auch die Neigung der Blutplättchen, zu aggregieren und an der Gefäßwand haften zu bleiben (Zucker et al.,18; Breddin, 19). Wahrscheinlich ist diese Thrombozytenaggregations- und Adhäsionsbereitschaft einer der wichtigsten Mechanismen zur Änderung der Blutviskosität (Hess, 1).

2.2 Beeinflussung der Durchblutung durch Medikamente

Die konservative Therapie von Durchblutungsstörungen muß versuchen, auf einen der drei Faktoren, die nach dem Poiseuilleschen Gesetz für das Stromzeitvolumen ausschlaggebend sind, Einfluß zu nehmen.

Hagen - Poiseuillesches Gesetz:

$$\frac{V}{t} = \frac{4P r^4 \pi}{8 l \eta}$$

Dabei ist V das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit t durch den Gefäßabschnitt l fließt, 4P der Druck-

gradient. r der Gefäßradius und η die Blutviskosität.

Dieses Gesetz gilt eigentlich nur für laminare Strömungen in starren Röhren und für homogene Flüssigkeiten und ist daher auf die Verhältnisse des menschlichen Organismus nur in Grenzen anwendbar. Doch hier zeigt es deutlich, daß man, um eine bessere Durchblutung zu erzielen, entweder den arteriellen Mitteldruck steigern, den Gefäßradius vergrößern oder die Viskosität senken muß. Alle diese Maßnahmen tragen auch zur Förderung eines Kollateralkreislaufs bei.

Da obliterierende Angiopathien oft mit einem Hochdruck einhergehen, kommt die Steigerung des Druckes nur in einigen Ausnahmefällen in Frage.

Häufig werden jedoch gefäßdilatierende Mittel angewendet, besonders die Nicotinsäurederivate, wie z.B. Ronicol, und die Adrenalin-derivate, wie z.B. Dilatol, und eine große Reihe anderer Medikamente. Der Nachteil dieser Mittel ist die Tatsache, daß dadurch nach dem "Borrowing - Lending - Prinzip" hauptsächlich die gesunden Gefäße erweitert und auf Kosten der kranken Gefäßgebiete mehr durchblutet werden. Ferner wirken viele von ihnen gleichzeitig blutdrucksenkend. Nicotinsäure fördert außerdem nur die Hautdurchblutung. Ebenso beeinflußt eine Sympathikusblockade nur die Gefäße, die unter einem starken vasokonstriktorischem Tonus stehen - und das sind hauptsächlich die Gefäße der Haut (Hensel et al., 20). Gewünscht wird aber meistens eine Steigerung des Muskelblutstroms.

2.2.1 Adenylverbindungen

Von größter Wirksamkeit sind hier die Adenyl -
verbindungen: ATP, ADP, AMP, und Adenosin. Schon
physiologischerweise induzieren diese bei Muskel -
arbeit entstehenden Stoffwechselprodukte eine lokale
Dilatation der Muskelgefäße. Intraarteriell gegeben
bewirkt ATP eine deutliche Steigerung des Blutstroms,
die schon 1956 von Hess (21) objektiviert werden konnte.

Die Adenylverbindungen nehmen aber nicht nur Ein -
fluß auf den Gefäßtonus, sondern sie greifen auch in
den Aggregations- und Desaggregationsvorgang der Blut -
plättchen, und damit indirekt in die Viskositäts -
änderungen des Blutes ein. Packham et al. (22) fanden,
daß ADP die Thrombozyten aggregieren läßt und daß
dessen Zerfallsprodukte AMP und Adenosin eine Des -
aggregation bewirken, während ATP nach beiden Richtungen
hin wirksam werden kann. Auch Born et al. (23) sahen
eine Plättchenaggregation nach ADP - Zugabe, die von
ATP, AMP und Adenosin gehemmt werden konnte. Diese
Vorgänge sind streng spezifisch. Wahrscheinlich lagert
sich ADP an die Oberfläche der Thrombozyten an und wird
aus dieser Stellung hauptsächlich von AMP und Adenosin
verdrängt. Im menschlichen Plasma gibt es Enzyme, die
den Zerfall von ADP in AMP und Adenosin katalysieren
(Jørgensen, 24). Bei Entfernung von Calcium- und
Magnesiumionen aus dem Plasma ist keine Plättchen -
aggregation mehr möglich. Born et al. (23) vermuten
eine bindende Funktion der Calcium- oder Magnesiumionen

zwischen den Phosphatgruppen der an die Plättchen gebundenen ADP-Moleküle.

Hess (1) zeigte, daß auch die Viskosität des Blutes durch ATP - Zusatz in vitro gesenkt werden kann.

Für die intraarterielle Infusionstherapie stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Gute Erfahrungen wurden mit dem Medikament Laevadosin, einem Gemisch verschiedener Nucleotide mit konstantem Gehalt an Adenosintriphosphorsäure, gemacht.

2.2.2 Rheomacrodex

In der Behandlung des akuten Kreislaufschocks haben die Dextrane als Plasmaexpander bereits große Bedeutung erlangt. Es sind langkettige Polysaccharide mit verschiedenem Molekulargewicht. Sie steigern neben dem Plasmavolumen auch das Herzzeitvolumen und den arteriellen Druck und senken die Blutviskosität. Das niedermolekulare Rheomacrodex (eine 10 % ige Lösung von Dextranmolekülen mit einem Molekulargewicht von 40 000) hat zudem einen äußerst positiven Einfluß auf die Mikrozirkulation.

Im Schock ist die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes - auf Grund der verminderten "vis a tergo" - sehr langsam und der Fibrinogenspiegel meist erhöht. Beides hat eine Sludge - Bildung durch Aggregation der roten Blutkörperchen zur Folge. Auch die Klebrigkeit der Thrombozyten ist erhöht und kann zur Bildung von

Mikrothromben führen. Diese Phänomene verschlechtern die Durchblutung und damit das Herzzeitvolumen weiterhin. Der Organismus gerät in einen Circulus vitiosus. Rheomacro-dex ist nun in der Lage, eine Desaggregation der Erythro- und Thrombozyten zu bewirken (Thorsen et al., 25; Gelin, 26; Kuschinsky et al., 27), während hochmolekulares Dextran umgekehrt Erythrozytenaggregate hervorrufen kann, wie durch in vitro - Versuche von Ehrly et al., (16) ge - zeigt wurde. Allgemein werden die desaggregierenden Eigenschaften des Rheomacrodex erstens der Blutver - dünnung, zweitens einem gewissen Einfluß auf die Membran der roten Blutkörperchen durch Bildung eines Überzug - films zugeschrieben (Baue, 28; Schenk et al., 12). Es wurde auch eine Erhöhung der Erythrozytenelektronegati - vität diskutiert.

Rheomacrodex übt als eine kolloidale Lösung einen außerordentlich starken kolloidosmotischen Druck aus und zieht dadurch große Mengen interstitieller Flüssig - keit in die Gefäße. Das intravaskuläre Volumen wird auf diese Weise um ein Mehrfaches der Flüssigkeitszufuhr von außen gesteigert. Es resultiert ein stark verminderter Hämatokrit, eine prozentuale Reduzierung der Gerinnungs - faktoren und damit eine niedere Blutviskosität. Einer Untersuchung von Replogle et al. (29) zufolge scheint die Senkung der Viskosität nur einer Verminderung des Hämatokrits zu verdanken zu sein.

Es existieren zahlreiche Untersuchungen über die Verbesserung des Herzzeitvolumens, des arteriellen

Drucks und der Durchblutung durch Rheomacrodex (Schenk et al., 12; Réplogle et al., 29). Bollinger (30) beobachtete eine Steigerung der Ruhedurchblutung von Extremitäten, die mit einer Erniedrigung der Viskosität einherging.

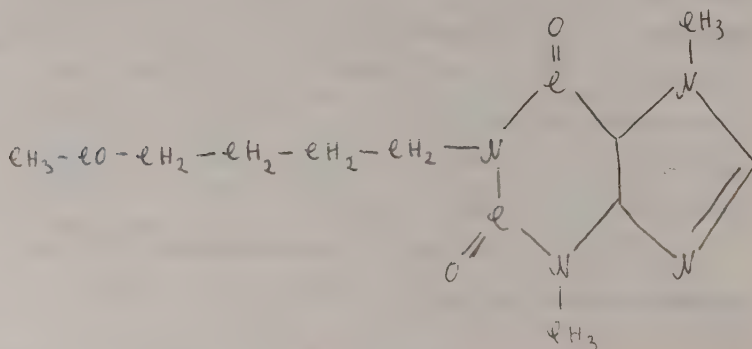
Solange ein ausreichender Sauerstofftransport des Blutes gewährleistet ist, was man durch Hämoglobin- und Hämatokritbestimmungen leicht kontrollieren kann, ist Rheomacrodex heute meist das Volumenersatzmittel der Wahl. Doch auch bei der Behandlung von Gefäßkrankheiten spielt es eine gewisse Rolle.

2.2.3

B L 191

Die vasoaktive Substanz BL 191 ist bis heute noch nicht im Handel erhältlich. Ihre Wirksamkeit wurde aber durch ausführliche Versuche bestätigt (Mitteilung der Alberl - Roussel GmbH, 31).

Der Wirkstoff des BL 191 ist ein Purinderivat, 3,7 - Dimethyl - 1 (5 - oxo - hexyl) - xanthin, mit folgender Strukturformel:



^xInzwischen als Trental ^k im Handel

Zur Verfügung stehen

1. für die intraarterielle oder intravenöse Infusion oder Injektion: Ampullen zu 5 ml, in denen 100 mg des Wirkstoffs gelöst sind;
2. für die orale Therapie: Dragees, die 100 mg des Wirkstoffs enthalten.

Das Medikament hat den Effekt eines Sympatholytiks. Es blockiert die α - Rezeptoren an der Gefäßmuskulatur und läßt die β - Rezeptoren unbeeinflusst. Da die α - Rezeptoren die Information zur Vaskonstriktion übermitteln, ergibt sich durch ihre Blockierung eine Dilatation der Gefäße. Damit hat BL 191 mit den anderen Purinderivaten Theophyllin und Coffein eine gefäßerweiternde Wirkung gemeinsam. Im Gegensatz zu ihnen führt es aber nur in hohen Dosen zu einer zentralnervösen Erregung.

Eine weitere Eigenschaft des BL 191 ist seine Fähigkeit, in das Adenylcyclase - System einzugreifen, und zwar durch Hemmung der Phosphodiesterase. Das gibt Anlaß zu der Vermutung, die Substanz könne auch einen gewissen Einfluß auf die Aggregations - und Adhäsionsbereitschaft der Thrombozyten nehmen. Eine Beeinflussung des Blut - und Gerinnungsstatus und der Plasmaeiweißkörper konnte nicht festgestellt werden.

BL 191 wird zur Behandlung arterieller und arteriovenöser Durchblutungsstörungen empfohlen, die sowohl arteriosklerotischer wie auch diabetischer oder entzündlicher Genese sein können, einschließlich zerebraler Durchblutungsstörungen bei Zerebralsklerose

und nach Apoplexie. Weitere Indikationen sind dystrophische Störungen und Angioneuropathien (wie zum Beispiel Morbus Raynaud. Als Kontraindikation für die intravenöse oder intraarterielle Injektionsbehandlung gelten ein frischer Herzinfarkt und eine schwere Koronar - oder Zerebralsklerose mit Hypertonie. Bei kreislauf labilen Patienten wird außerdem vor einem blutdrucksenkenden Effekt des dilatierenden Medikaments gewarnt.

Die Verträglichkeit des Mittels ist gut. Seine Wirkungsweise wurde bereits in Tierexperimenten und in klinisch - experimentellen Untersuchungen am Menschen getestet (31).

Dabei fand man durchblutungsfördernde Effekte an der isolierten Hinterextremität und am Ohr des Kaninchens, sowie am Ganztier bei Katze und Hund. Gleichzeitig stieg der Sauerstoffdruck im arteriellen und venösen Blut, im Gehirn und in der Muskulatur an. Am Hund wurde ein Absinken des peripheren Widerstands und ein zunehmendes Schlag - und Herzzeitvolumen beobachtet, an der Katze eine Blutdrucksenkung und steigende Herzfrequenz bei hohen Dosen.

Bei den Untersuchungen am Menschen bediente man sich der Methoden der Hautfluvographie, Rheographie, Infrarotthermographie, Venenverschußplethysmographie, Belastungsoszillographie, Ergographie, Ophthalmodynamographie und Elektroenzephalographie. Es ergaben

sich deutliche Durchblutungssteigerungen für Auge, Gehirn und Extremitäten. In kranken Gefäßen entdeckte man ferner - im Gegensatz zu den gesunden - einen "Zweiphaseneffekt", wobei die zweite Phase der vermehrten Durchblutung eine Stunde nach der Applikation eintrat und eine weitere Stunde anhielt. Klinisch fand man eine Abnahme des Ruheschmerzes und eine Verlängerung der Gehstrecke, eine Besserung trophischer Defekte und eine Zunahme der Hauttemperatur.

Von 1200 Fällen konnte man angeblich durch Anwendung von BL 191 bei 83 % der peripheren, 79 % der zerebralen und 69 % der okulären Durchblutungsstörungen einen Erfolg verbuchen.

2.3 Streptokinase und fibrinolytische Therapie

Die einzige Möglichkeit, akute Gefäßverschlüsse durch Thromben oder Emboli auf konservativem Weg wirksam zu behandeln, ist die Therapie mit fibrinolytischen Pharmaka. Streptokinase (Streptase^R, Kabikinase^R) und Urokinase wirken etwa in gleicher Weise lysierend (Hess und Goossens, 32).

Urokinase wird in den Harnwegen ausgeschieden und besitzt im Gegensatz zu Streptokinase keinerlei Antigenität. Das hätte den enormen Vorteil einer uneingeschränkten Wiederholbarkeit der Behandlung. Da man aber zur Herstellung einer Behandlungsdosis Urokinase 800 - 900 Liter menschlichen Urins benötigt

(Schwick, 33), ist das Medikament bis jetzt noch zu teuer, als daß man es in der Klinik anwenden könnte.

So greift man auf die Streptokinase zurück. Das Mittel ist eines der Stoffwechselprodukte beta-hämo - lysierender Streptokokken (Lancefield - Gruppe C). Es wirkt auf den menschlichen Organismus als starkes Antigen und hat unterschiedlich hohe Antikörpertiter zur Folge. Diese Antikörper-Reaktion kann ebenso die Antwort auf eine Streptokokkeninfektion, wie auch auf eine Streptolyse sein. In den ersten zwei Monaten nach einer durchgemachten Lyse steigt der Titer um das Zehn - fache, im dritten Monat ist er nur noch doppelt so hoch wie vor der Lyse (Ludwig, 34). Die Höhe des Strepto - kinaseresistenztests setzt der Wiederholbarkeit der Therapie leider eine Grenze.

Der Wirkungsmechanismus der Streptokinase bei der Thrombolyse ist bis heute der Mittelpunkt lebhafter Dis - kussionen.

Allgemein anerkannt ist wohl inzwischen die Theorie der Aktivatorbildung: Die Streptokinase reagiert durch Komplexbildung mit dem Proaktivator - Plasminogenmolekül (PP), das sowohl die Potenz zur Bildung von Aktivator, als auch von Plasmin besitzt. Es entsteht Aktivator, der seinerseits in einer erneuten Reaktion mit einem Proakti - vator - Plasminogenmolekül durch Freilegung eines aktiven Zentrums Plasmin entstehen läßt. Dabei ist es von Be - deutung für das Verhältnis der Aktivatorbildung zur Plasminbildung, wie hoch die Streptokinasedosis im

Vergleich zur PP-Konzentration ist. Zu optimaler fibrinolytischer Aktivität, d.h. zu maximaler Plasmin - bildung, führt ein Molverhältnis von Streptokinase (SK) zu PP wie 1 : 10. Maximale Aktivatorbildung hingegen erfolgt bei äquimolarer Konzentration (Heimbürger et al., 35, 36).

Aktivierung: $PP + SK \longrightarrow \text{Aktivator}$

$PP + \text{Aktivator} \longrightarrow \text{Plasmin}$

Lyse: $\text{Plasmin} + \text{Fibrin} \longrightarrow \text{Polypeptide}$

Verschiedene Ansichten herrschen jedoch über den Angriffsmodus der Streptokinase am Thrombus, über die Art und Weise, in der eine Lysierung vor sich geht. Die Klärung dieser Frage ist von größter Bedeutung für die Dosierung der Streptokinase. Es stehen zwei Arten der Thrombolyse zur Diskussion, die exogene und die endogene. Es sollen hier kurz einige der prinzipiellen Theorien zur Sprache gebracht werden.

Einige Autoren sind der Ansicht, der Thrombus selbst sei ausgesprochen plasminogenarm. Plasmatisches Plasminogen werde aber an seine Oberfläche adsorbiert und von der in und außerhalb des Thrombus vorhandenen Streptokinase zu Plasmin aktiviert. Dadurch komme es zu einer exogenen Andauung des Thrombus (Fantl, 37; Dudok de Wit, 38). Das müßte die Konsequenz einer niederen SK-Dosierung beinhalten, da zur Lyse möglichst viel plasmatisches Plasminogen zur Verfügung stehen sollte. (Bei hohen Dosen werden die PP - Moleküle hauptsächlich in der Aktivatorbildung "abgefangen"). Gottlob et al., (33) erweitern

diese Theorie durch die Berücksichtigung von Plasmin -
inhibitoren in und außerhalb des Thrombus. Bei Zugabe
von Streptokinase werden diese Inhibitoren rasch inakti -
viert. Eine hohe SK - Dosis bewirke nun einen großen
Anstieg der Aktivatormoleküle im Blut und eine geringe
Plasminämie, die jedoch, da die Inhibitoren blockiert
seien, ausreiche, um eine exogene Thrombolyse herbei -
zuführen.

Die Mehrzahl der Autoren aber ist heute der Meinung,
im Thrombus selbst sei genügend endogenes Plasminogen
vorhanden, dessen Aktivierung eine äußerst wirksame
endogene Thrombolyse veranlasse, zumal die Affinität des
Plasmins zu Fibrinogen und dem - hier unmittelbar be -
nachbarten - Fibrin sehr hoch sei. Amery (33) glaubt,
der bei hoher Streptokinasedosis im Überschuß gebildete
zirkulierende Aktivator dringe in den Thrombus ein und
aktiviere dort das endogene Plasminogen. Verschiedene
Untersuchungen aber haben bewiesen, daß die Strepto -
kinase selbst in den Thrombus geht (Zekorn, 39; van de Loo,
40). Eine von Anfang an hohe SK - Dosierung ist wahr -
scheinlich in der Lage, den Vorrat des Blutes an
PP - Molekülen durch Bildung von viel Aktivator und wenig
Plasmin zu erschöpfen; das Ergebnis ist freie, zirku -
lierende Streptokinase im Blut, die nun in den Thrombus
eindringen und die gewünschte endogene Lyse in Gang
setzen kann. (Bouvier, 33). Ein zusätzlicher Beweis für
diese Theorie der endogenen Lyse scheinen die guten
Lyseerfolgsraten bei mittlerer und hoher Streptokinase -
dosis zu sein (Schmutzler, 33). Möglicherweise kann man

eine Kombination von endo - und exogener Lyse bei quantitativem Überwiegen der Endolyse annehmen (van de Loo, 40).

Eine hohe Dosierung der Streptokinase - und damit eine schnelle Erschöpfung des Plasminogens, eine geringe Plasminbildung in der zirkulierenden Phase - hat aber noch einen weiteren Vorteil: die Verminderung der Blutungsgefahr während der Streptolyse. Plasmin greift nämlich stark in das Gerinnungssystem des Blutes ein. Es besitzt eine große Affinität zu Fibrinogen und den Gerinnungsfaktoren V und VIII. Die Faktoren V und VIII werden hydrolytisch gespalten und verlieren ihre physiologische Funktion. Fibrinogen wird proteolytisch zu verschiedenen Spaltprodukten abgebaut. In einer frühen Phase fällt dabei das " Antithrombin VI " an, das die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin verhindert. Ein später entstehendes Spaltprodukt hemmt die Fibrinpolymerisation. Gemeinsam werden die Fibrinogendegradationsprodukte auch als " Antithrombin VI - Komplex " bezeichnet (Latallo et al., 41; Jung et al., 42). Sowohl diese Spaltprodukte, wie auch der zunehmende Fibrinogenmangel vermindern deutlich die Thrombozytenadhäsionsbereitschaft (Marx, 33). Das hat auch seine Auswirkung auf die Blutviskosität, die bei hoher SK - Dosierung merkbar abnimmt. Alle diese Vorgänge wirken einer Retrombosierung entgegen und unterstützen somit die Thrombolysetherapie. Es ist also von Vorteil, die Streptokinasedosis so zu wählen, daß ein geringer Prozentsatz

an Plasminogen erhalten bleibt und durch leichte Plasminämie eine antikoagulatorische Wirkung erzielt wird, daß aber auf der anderen Seite eine zu große Blutungsneigung vermieden wird. Dabei hat sich eine hohe, aber nicht extrem hohe SK - Dosierung bewährt.

Im allgemeinen ist es günstig, sich mit der Dosierung nach dem Streptokinaseresistenztest zu richten, wobei die Initialdosis gerade den Antikörpertiter überwinden sollte. Später schraubt man dann die SK - Dosis zurück. Der Resistenztest zeigt eine erhebliche Schwankungsbreite: normalerweise liegt er zwischen 50 000 E und 1,5 Mil E Streptokinase (Poliwoda, 33). Meist übersteigt er jedoch nicht den Wert von 250 000 E Streptokinase. Trotz dieser Schwankungen wird heute häufig die Streptokinasetherapie schematisiert. Gute Erfahrungen hat man dabei mit einer initialen Gabe von 250 000 E SK im Verlauf von ca. einer halben Stunde gemacht; im Anschluß daran werden 100 000 E bis 150 000 E SK pro Stunde gegeben. Bei längerer Lysedauer wird die Dosis weiter reduziert (Hiemeyer, 33; Poliwoda, 33).

Als Lösungsmittel für die Streptokinase kann man physiologische NaCl - Lösung, Haemaccel, Glukose- oder Fruktoselösung verwenden.

Was die Dauer der Lyse betrifft, so werden meist 3 Tage nicht überschritten. Länger als 6 Tage zu lysieren wäre sinnlos, da das Fibrin innerhalb dieser Zeit umgebaut wird. In immunologischer Hinsicht allerdings könnte die Therapie länger dauern, da der Antikörpertiter

erst nach Absetzen der Streptokinase ansteigt (Zekorn 33).

Unmittelbar im Anschluß an die Streptolyse muß eine Antikoagulantienbehandlung durchgeführt werden, da die Aktivität der Fibrinogenspaltprodukte nach Absetzen der Streptokinase nicht ausreicht, um eine Rethrombo - sierung zu verhindern. Dazu verwendet man am wirk - samsten Heparin (Liquemin^R), nachdem man sich vorher durch Kontrolle der Thrombinzeit ein Bild über den Plasminogenspiegel des Blutes gemacht hat. Man kann z.B. 20 000 E bis 25 000 E Heparin pro Tag geben und die Dosis je nach Thrombinzeit variieren. Es ist auch möglich, noch während der Lyse mit einer Cumarintherapie zu be - ginnen.

Obwohl sich bei vernünftiger Dosierung der Strepto - kinase die Laborkontrollen auf ein gewisses Mindestmaß beschränken, sind einige davon doch unerlässlich, sei es bei der nach dem Streptokinaseresistenztest gerichteten, wie auch besonders bei der schematisierten Therapie. Zu der Lyse - Routinekontrolle gehören vor allem die Bestimmung der Thrombinzeit, des Fibrinogen - und evtl. des Plasminogenspiegels im Blut (Deutsch, 33; Amery, 33).

Als gesicherte Indikationen für eine fibrino - lytische Therapie gelten heute alle akuten Verschlüsse der Extremitätenarterien, sowie frische Thromben in den tiefen Becken- und Extremitätenvenen, ferner der akute Herzinfarkt, das hämolytisch - purämische Syndrom im Kindesalter und eine Lungenembolie. Dem gegenüber steht eine Reihe von Kontraindikationen. Eine absolute Kontra - indikation stellen manifeste oder kurz zurückliegende

Blutungen dar, sowie eine latente lokale Blutungsbereitschaft (Magenulcus, vorausgegangene Operation oder translumbale Aortographie), hämorrhagische Diathesen (außer einer Verbrauchskoagulopathie), eine fixierte Hypertonie, Endokarditis lenta, Sepsis, ein alter zerebraler Insult oder eine Fundusblutung am Augenhintergrund. Relative Kontraindikationen sind ein schwerer Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Lungentuberkulose, Bronchiektasen und ein Lebensalter über 80 Jahre, außerdem ein Antikörpertiter über 1 Million und ein Quickwert unter 35% (nach Cumarinvorbehandlung).

Unter der Streptokinasetherapie kommt es häufig zu leichten Nebenwirkungen, wie Temperaturanstieg und Schüttelfrost, Kopf- und Kreuzschmerzen. Gelegentlich werden auch Komplikationen beobachtet, wie Blutungen, Embolien und allergische Reaktionen. Blutungen versucht man mit Fibrinolysehemmern (Epsilonaminocaprinsäure, Cyclocaprinsäure, Ugurol^R, Trasylol^R) zu beherrschen. Bei allergischen Reaktionen gibt man Corticosteroide (Urbason^R).

Die Untersuchung anderer Mittel, von denen man sich eine fibrino- und thrombolytische Wirkung erwartet hat, brachte keine Ergebnisse, die an die Streptokinasewirkung heranreichen können. Die Nicotinsäurederivate können höchstens eine Steigerung der fibrinolytischen Potenz hervorrufen, jedoch keine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität (Linke, 33). Aspergillin zeigt einen gewissen direktproteolytischen Effekt,

es ist aber mit Streptokinase nicht vergleichbar (Schmidt, 33; Jürgens 33).

3. Versuche.

3.1 Apparatur und Bestimmungsmethoden.

3.1.1 Brookfield - Viskosimeter.

3.1.1.1 Physikalische Grundlagen und Aufbau des Instruments.

Bis vor kurzem bestimmte man die Blutviskosität in der Hauptsache mit Hilfe von Kapillarviskosimetern (z.B. dem Ostwald - Viskosimeter) oder von Fallkörper - viskosimetern (z.B. dem Kugelfallviskosimeter). In neuerer Zeit wurden jedoch die Rotationsviskosimeter immer mehr bevorzugt. "Die Rotationsviskosimeter sind gut geeignet für die Untersuchungen von Nicht-Newtonschen Flüssigkeiten. Sie sind daher neuerdings in mehreren Ausführungen zu sehr genauen und komplizierten Geräten entwickelt worden" (Kohlrausch, 2). Diese Geräte beruhen auf dem Prinzip der Couette - Strömung; das ist die laminare Strömung im engen Spalt zwischen zwei konzentrischen Zylindern, wobei der eine ruht und der andere rotiert. Bei sehr kleiner Spaltweite kann man diese Strömung mit der ebenen laminaren Strömung zwischen zwei parallelen, unendlich ausgedehnten Ebenen vergleichen. Dabei ist die Strömungsgeschwindigkeit eine lineare Funktion des Ortes; der Geschwindigkeitsgradient, d.h. die Schergeschwindigkeit γ ,

ist also konstant. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, durch Wahl der Rotationsgeschwindigkeit des einen Zylinders, während der zweite Zylinder in Ruhe ist, die Schergeschwindigkeit vorzugeben. Es ist gleichgültig, ob nun der innere oder der äußere Zylinder rotiert. Bei gleichbleibender Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ ist die Viskosität η nur noch eine Funktion der Scherkraft τ . Beide verändern sich im gleichen Verhältnis, und so kann man durch Bestimmung der Scherkraft unmittelbar auf die Viskosität schließen.

Hier soll kurz die mathematische Grundlage dar -
gelegt werden, auf die sich die Apparatur aufbaut
(Kohlrausch, 2) : Abbildung 8 zeigt das Modell eines
inneren rotierenden und eines äußeren ruhenden Zylinders.
Der ruhende Zylinder ist von unendlicher Länge und
besitzt den Radius r_a , der mit der Winkelgeschwindig -
keit ω_0 rotierende konzentrische Zylinder den Radius r_i .
Im schmalen Spaltraum zwischen den beiden $(r_a - r_i)$
befindet sich die Flüssigkeit. Um eine gleichmäßige
Rotation zu gewährleisten, muß ein Drehmoment M aufge -
wendet werden.

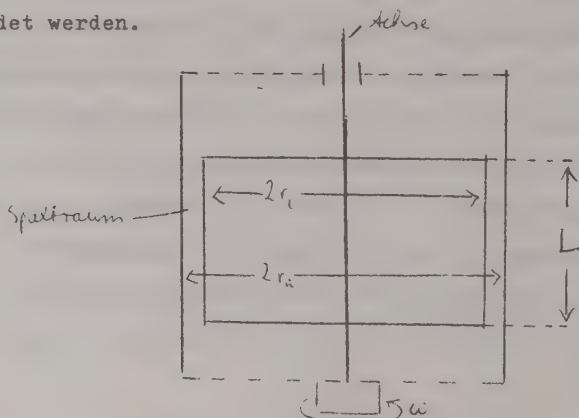


Abb. 8

L = Länge des rotierenden Zylinders.

Nach Margules ergibt sich für das Drehmoment M :

$$M = 4 \pi L \omega_0 \frac{r_a^2 r_i^2}{r_a^2 - r_i^2}$$

Das Geschwindigkeitsgefälle $\partial w / \partial n$ (für eine sehr dünne Schicht mit dem beliebigen Radius r ,

wobei $r_i < r < r_a$):

$$\frac{\partial w}{\partial n} = r \frac{d\omega}{dr} = \frac{2 r_a^2 r_i^2}{(r_a^2 - r_i^2) r^2} \cdot \omega_0$$

Das mittlere Geschwindigkeitsgefälle D_m :

$$D_m = \frac{2 r_a r_i}{r_a^2 - r_i^2} \cdot \omega_0$$

Die Schubspannung τ :

am inneren Zylinder:

$$\tau_{r_i} = \frac{M}{2 \pi r_i^2 L}$$

am äußeren Zylinder:

$$\tau_{r_a} = \frac{M}{2 \pi r_a^2 L}$$

Die Viskosität η :

$$\eta = \frac{\tau_{r_i}}{D_i} = \frac{\tau_{r_a}}{D_a} = \frac{\tau_m}{D_m}$$

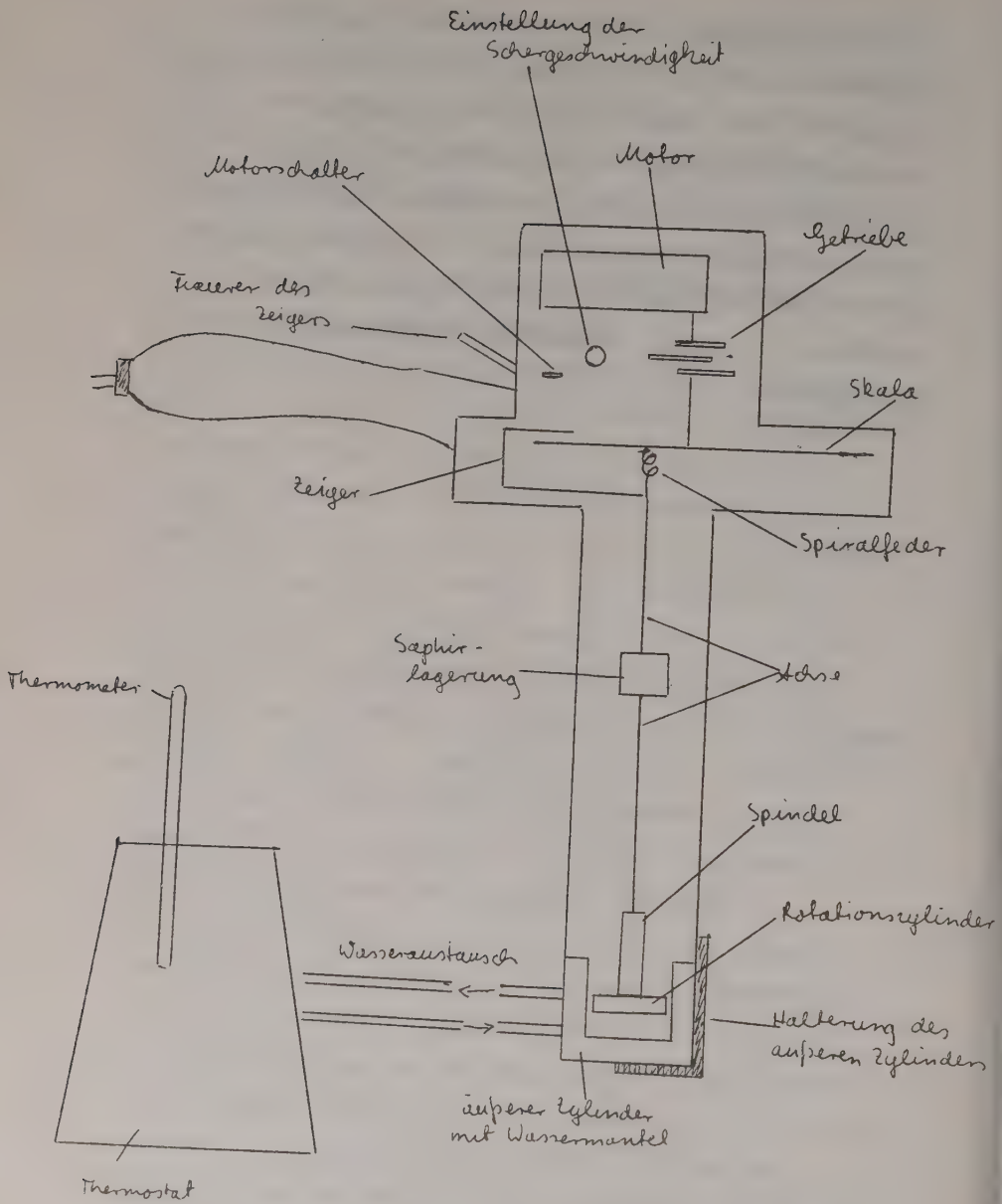
(Bei Nicht-Newtonschen Flüssigkeiten gilt dieses Gleichheitszeichen nur in einem infinitesimalen Bereich.)

Dieselben Gleichungen gelten auch, wenn der innere Zylinder rotiert und der äußere ruht. Da in der Realität die Zylinder natürlich nur eine endliche Länge besitzen, muß man den dadurch bedingten Störungseinfluß experimentell beseitigen (z.B. durch Schutzzyylinder oder Schutzringe).

Der Aufbau des Brookfield - Viskosimeters ist nun folgender (siehe Abbildung 9):

Im oberen Teil des Instruments befindet sich ein Motor, der über ein Getriebe eine Meßskala in Gang setzt. Die Skala ihrerseits bringt über eine kalibrierte Spiralfeder eine nach unten führende Achse zur Rotation. Ein Zeiger ist fest mit der Achse und über die Feder mit der Skala verbunden. Die Achse geht in eine Spindel über, die in einem Meßkegel endet. Dieser Meßkegel, den "inneren Zylinder " symbolisierend, dreht sich in der zu messenden Flüssigkeit, mit der der ruhende " äußere Zylinder " angefüllt ist. Spindel, Meßkegel und Zylinder sind mit Edelmetall überzogen. Auf den Rotationszylinder wird durch die visköse Flüssigkeit ein bestimmtes Drehmoment ausgeübt, das eine Retardierung der Achse, und damit des Zeigers, gegenüber der Skala bewirkt. Diese Geschwindigkeitsdifferenz wird durch die zwischengeschaltete Spiralfeder ermöglicht. Man kann die Feder als den eigentlichen " Registrator " des Drehmoments bezeichnen. Ein Saphir, in dem die Achse gelagert ist, greift in das Zusammenspiel von Feder und Achse ein und bewirkt somit eine optimale Empfindlichkeit des Geräts. Die sich innerhalb der Flüssigkeit

entwickelnde Scherkraft ist eine direkte Funktion des Drehmoments. Da die Schergeschwindigkeit über den Motor vorgegeben wird, ändert sich die Viskosität proportional der Scherkraft. So kann man die relative Viskosität auf der Skala in Prozent des Vollausschlags ablesen. Durch Eichung ist es möglich, die erhaltenen Skalenteile in Poise umzurechnen. Eine Lybelle erleichtert die genaue waagrechte Einjustierung des Instruments.



Da die Viskosität außerordentlich temperatur - abhängig ist, muß die Temperatur der Zylinder konstant gehalten werden. Das geschieht durch einen Wasser - mantel zwischen der inneren und äußeren Wand des Außenzylinders, der durch einen zu- und abführenden Schlauch mit einem Thermostat verbunden ist. Wasser von gleichbleibender Temperatur wird also ständig durch die Wände des äußeren Zylinders gepumpt.

3.1.1.2 Durchführung der Messungen.

Mindestens 10 Minuten vor einer Messung wird der Thermostat angeheizt. solange dauert es, bis die gewünschte Temperatur von 37°C erreicht ist. Während dieser Zeit ist der äußere Zylinder bereits in Meß - stellung mittels einer Halterung an das Gerät fixiert, damit sich die Wärme von ihm aus auch auf den Meß - kegel überträgt.

Die Schergeschwindigkeit wird vorgewählt. Bei diesem Modell stehen die Werte 6 rpm (= Umdrehung pro Minute), 12 rpm, 30 rpm und 60 rpm zur Verfügung. Für die folgenden Versuche wurde ausschließlich die Schergeschwindigkeit von 60 rpm gewählt. Nach einer persönlichen Mitteilung von G.Wiebach (43) liefert dieser Wert die exaktesten Meßergebnisse. Wie Untersuchungen von Wells und Merril (13) ergaben, liegt man damit im physiologischen Bereich. Normalerweise werden in den großen Arterien des menschlichen Organismus

Schergeschwindigkeiten um 110 sec^{-1} gefunden. Die Möglichkeit, bei so niederen Schergeschwindigkeiten zu messen, ist einer der besonderen Vorteile, die das Rotationsviskosimeter bietet. Die Schergeschwindigkeiten der Kapillarviskosimeter beispielsweise liegen dagegen im Bereich von 1000 sec^{-1} .

Ein weiterer Vorteil des Rotationsviskosimeters ist die rasche Durchführbarkeit der Messungen. So braucht man das Blut nicht zu antikoagulieren. Zwei Milliliter der Blutprobe werden in den vorgewärmten äußeren Zylinder gefüllt. Eine halbe Minute nach Einschalten des Motors hat sich der Zeiger auf den sich ergebenden Viskositätswert der Skala eingestellt. Bevor das Blut gerinnt, was an einem rapiden Anstieg der Viskosität erkennbar wird, kann die Messung dreimal durchgeführt werden. Für eine Auswertung ist jedoch nur der erste Wert von Interesse, da bereits der zweite Wert eine durch das Phänomen der Thixotropie (Siehe Kapitel 2.1.2) um etwa 1,5 Skalenteile verminderte Viskosität zeigt.

Nach jeder Messung müssen der äußere Zylinder und der Meßkegel gründlich mit klarem Wasser gereinigt und getrocknet werden.

3.1.1.3 Relation von Skalenteilen und Poise

Für die Beurteilung der Wirkung, die die verschiedenen Medikamente auf die Viskosität des Blutes ausüben, genügt es, die relativen Viskositätsänderungen

in Skalenteilen zu kennen. Über die aktuelle Höhe der Blutviskosität in den Gefäßen kann ohnehin keine konkrete Aussage gemacht werden, da die genauen Werte der Schergeschwindigkeiten in den einzelnen Abschnitten des Kreislaufsystems nicht bekannt sind. Bei einem normalen Hämatokrit von 43 % liegt der durchschnittliche Viskositätswert etwa bei 6 Centipoise. Da es aber vielleicht von Interesse sein könnte, in welchem Poisebereich die gemessenen Viskositätsschwankungen bei der vorgegebenen Schergeschwindigkeit liegen, soll hier auf eine Eichkurve des Brookfieldviskosimeters verwiesen werden, die von G.Wiebach (43) angelegt worden ist.

3.1.2 Hämatokritbestimmung

Zur Bestimmung des Hämatokrits wird das Blut gleich nach der Entnahme in 2 heparinisierte Glaskapillaren gefüllt, die daraufhin auf einer Seite mit Kitt verschlossen werden. Es folgt eine Zentrifugierung der Kapillaren für 10 Minuten bei der Höchstgeschwindigkeit der Zentrifuge (6000 Umdrehungen pro Minute). Danach kann man die Säulenlänge der geformten Bestandteile und des Gesamtblutes ausmessen und den Hämatokrit bestimmen.

3.1.3 Plättchenagglutinationstest (PAT) und Plättchenadhäsionstest (PAI)

Für beide Bestimmungsmethoden (nach Breddin) benötigt man mit 3,8 %igem Natriumcitrat im Verhältnis 1 : 9 anti - koaguliertes Blut. Das Blut wird 10 Minuten lang bei der

Geschwindigkeit von 1200 Umdrehungen pro Minute in Reagenzgläsern zentrifugiert. Danach hat sich plättchenreiches Plasma abgesetzt und kann von den übrigen Bestandteilen des Blutes getrennt werden.

Der PAT ist ein Maß für die Neigung der Thrombozyten, zu agglutinieren oder zu aggregieren. Man läßt dafür 1,5 ml plättchenreiches Plasma in einem kleinen Meßkolben 10 Minuten lang in einem Wasserbad von 37°C rotieren. Anschließend wird das Plasma mit 4 ml einer Lösung aus 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung und 1 Teil 3,8 %igem Natriumcitrat gemischt und auf einen Objektträger geschüttet. Ein 2. Objektträger enthält als Kontrolllösung 0,5 ml unrotiertes Plasma in 4 ml NaCl - NaCitr. Nach einer halben Stunde werden die Lösungen abgegossen, die Objektträger in NaCl - NaCitr. und Aqua dest. kurz gespült und in Formalin fixiert. Um die Thrombozytenaggregationen sichtbar zu machen, färbt man die Objektträger 5 Minuten in 0,1 N Kaliumpermanganatlösung, danach 1 Stunde in Giemsa - Lösung. Nach der Trocknung werden sie unter dem Mikroskop beurteilt. Definitionsgemäß teilt man die Art der Zusammenballung in 5 Stufen ein. Mit Stufe I wird eine regelmäßige Verteilung der einzelnen Thrombozyten über den Objektträger bezeichnet. Stufe V steht für scharf abgegrenzte Verklumpungen.

Der PAI (Plättchenadhäsionsindex) wird aus dem Adhäsionsmaß der Thrombozyten und der Zahl der Thrombozyten im plättchenreichen Plasma errechnet.

$$PAI = \frac{\text{adhärente Thrombozyten, gezählt in Bürker-Kammer}}{\text{Thrombozytenzahl, gezählt in Neubauer - Kammer}}$$

Zur Bestimmung der Thrombozytenzahl werden Plasma und Novocainlösung in einer speziellen Pipette im Verhältnis 1:21 gemischt. Nach 10 Minuten werden 2 Tropfen davon in eine Neubauer - Zählkammer gefüllt, und schließlich unter dem Mikroskop ausgezählt, wobei man von 2 Feldern den Mittelwert bildet. Die Plättchenadhäsion bestimmt man, indem man einen Plasmatropfen auf eine Bürker - Zählkammer bringt und für 10 Minuten mit einem Deckplättchen abdeckt. Dann folgen Spülung und Fixierung der Kammer in Formalin. Unter dem Mikroskop werden die Thrombozyten zweier Felder ausgezählt.

Bei der Bestimmung des PAT und PAI benutzt man ausschließlich Plastik - Reagenzgläser und silikonisierte Meßkolben, Pipetten und Objektträger.

3.1.4 Fehlerbetrachtung

3.1.4.1 Viskosität

Der Hersteller des Brookfield - Viskosimeters gibt den Fehler des Geräts mit ± 1 Skalenteil an. Das bedeutet, daß bei dem Vollausschlag von 100 Skt. das Ergebnis mit einem Fehler von 1% behaftet ist. Bei den folgenden Versuchen bewegen sich die Messungen im Bereich von 30 Skt.; somit beträgt der absolute Fehler ungefähr 3%. Die einzelnen Messungen sind aber in einem Fehlerbereich von nur $\pm 0,2$ % reproduzierbar.

Da der auf 37°C eingestellte Thermostat elektronisch geregelt wird, betragen die Temperaturschwankungen bei den Messungen nicht mehr als $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Der Temperaturfehler kann also vernachlässigt werden.

3.1.4.2

Hämatokrit

Der Fehler bei der Hämatokritmessung setzt sich aus den Fehlern der beiden Längenmessungen zusammen. Bezeichnet man die Säule der geformten Bestandteile mit a und die des Gesamtblutes mit b , so ergibt sich für den Fehler $\Delta R/R$ des Hämatokrits:

$$\frac{\Delta R}{R} = \frac{\Delta a}{a} + \frac{\Delta b}{b}$$

dabei ist R das Ergebnis und ΔR die Abweichung. Zur Messung wird ein Lineal benutzt, wobei die Ablesung mit einem Fehler von $\pm 1,0 \text{ mm}$ behaftet ist. So errechnet sich ein Gesamtfehler von

$$\Delta R/R = 2 \%$$

3.2 Versuchsabläufe und Ergebnisse

Alle Messungen mit dem Brookfield - Viskosimeter erfolgten unmittelbar am Krankenbett, mit Ausnahme von wenigen, bei denen die Patienten ambulant in das Labor kamen. So lagen meist nur etwa 50 sec zwischen Blut - abnahme und Messung.

3.2.1 Laevadosin

Bei acht Patienten wurde das Verhalten der Blut - viskosität und des Hämatokrits unter dem Einfluß einer Laevadosininfusion untersucht. Davon wurde der Versuch bei vier Patienten einmal, bei zwei Patienten zweimal, bei einem Patienten dreimal und bei einem Patienten viermal gemacht. 20 ml Laevadosin in 30 ml physio - logischer NaCl - Lösung wurden mittels einer Motor - spritze im Laufe einer halben Stunde in die Arteria femoralis infundiert. Vor der Infusion, nachdem $\frac{3}{4}$ der Lösung infundiert waren und 10 Minuten nach der In - fusion wurde jeweils eine Blutprobe von 2,5 ml aus der Vena femoralis entnommen. Es konnte nur Blut ver - wendet werden, das schnell genug gewonnen wurde und bläschenfrei war. Es folgte die Bestimmung der Vis - kosität und des Hämatokrits.

I Absolutwerte

Laevadosin (20 ml + 30 ml NaCl) Dauer 1/2 Stunde

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit (%)		
	Leerwert $\frac{3}{4}$	Infusion	nach Inf. (10 min.)	Leerwert $\frac{3}{4}$	Inf.	nach Inf. (10 min.)
1	34,6	33,4	33,2	48,1	47,8	47,3
	33,3	32,5	32,6	47,5	47,2	47,2
	33,4	29,2	33,1	45,0	44,5	45,5
	33,4	29,0	26,4	45,6	44,6	44,5
2	39,6	39,5	39,5	54,5	54,4	54,3
	42,6	34,8	39,7	55,8	55,0	54,0
	42,0	36,1	40,5	53,7	50,6	52,3
3	23,7	23,5	23,6	39,8	38,2	38,0
	24,0	23,3	20,9	35,7	34,2	34,5
4	31,3	28,8	29,8	45,6	45,2	45,3
	33,6	31,2	31,3	46,0	45,5	45,6
5	32,0	29,8	29,8	46,2	44,8	44,7
6	35,9	27,9	28,3	40,2	39,0	39,2
7	42,0	47,6	45,6	50,0	50,1	50,1
8	62,0	61,8	61,0	54,4	54,4	54,3

II Änderung

Laevadosin (20 ml + 30 ml NaCl) Dauer 1/2 Stunde

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	3/4 Inf.	10 min.nach Infusion	3/4 Inf.	10 min.nach Infusion
1	- 1,2	- 1,4	- 0,3	- 0,3
	- 0,8	- 0,7	- 0,3	- 0,3
	- 4,2	- 0,3	- 0,5	+ 0,5
	- 4,4	- 7,0	- 1,0	- 1,1
2	- 0,1	- 0,1	- 0,1	- 0,2
	- 7,8	- 2,9	- 0,8	- 1,8
	- 5,9	- 1,5	- 3,1	- 1,4
3	- 0,2	- 0,1	- 1,6	- 1,8
	- 0,7	- 3,1	- 1,5	- 1,2
4	- 2,5	- 1,5	- 0,4	- 0,3
	- 2,4	- 2,3	- 0,5	- 0,4
5	- 2,2	- 2,2	- 1,4	- 1,5
	- 8,0	- 7,6	- 1,2	- 1,0
	+ 5,6	+ 3,6	+ 0,1	+ 0,1
	- 0,2	- 1,0	± 0	- 0,1

III Änderungen in % des Ausgangswertes

Laevadosin (20 ml + 30 ml NaCl)

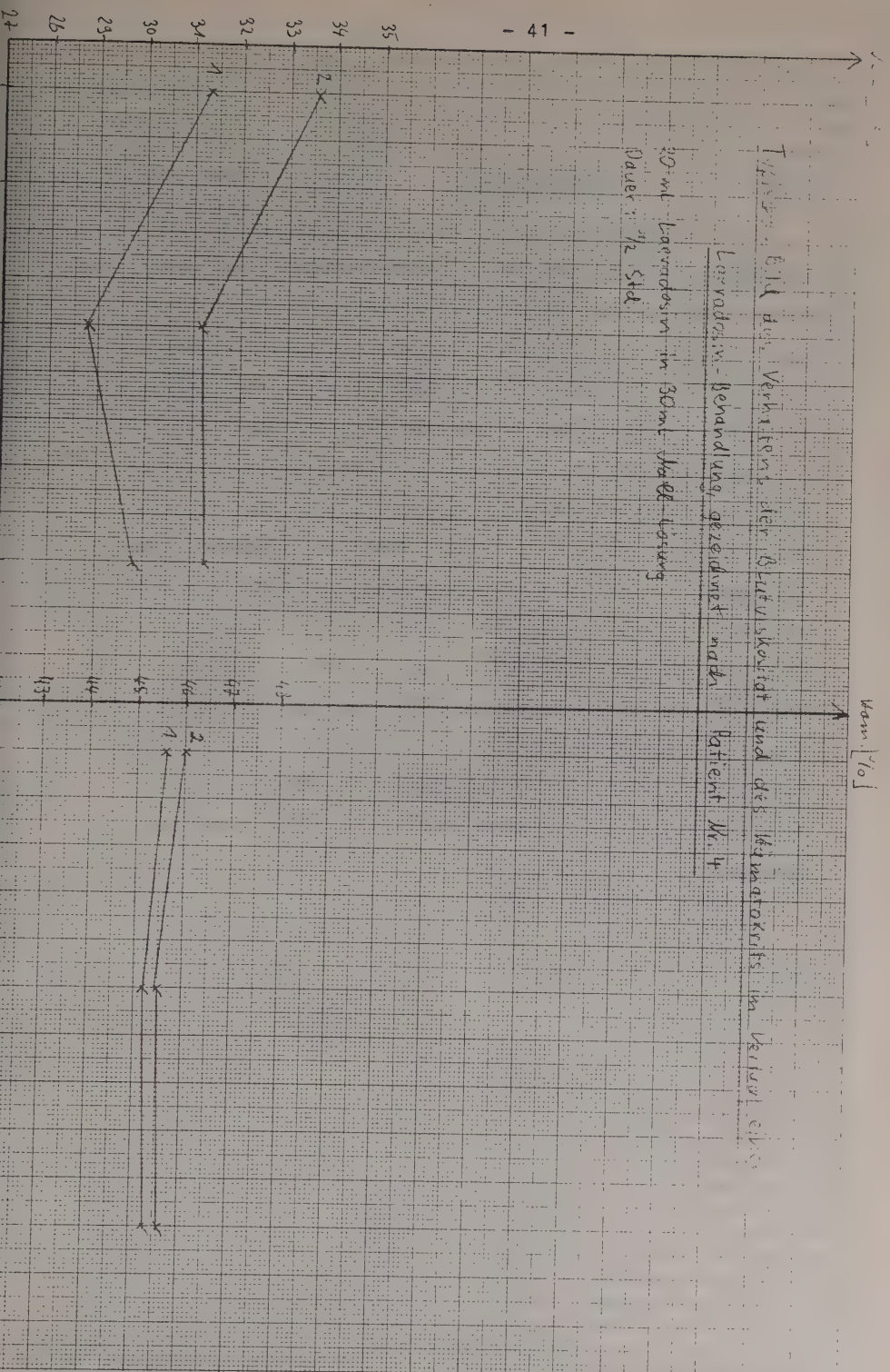
Dauer 1/2 Stunde

Patient	Viskosität (%)		Hämatokrit (%)	
	3/4 Inf.	10 min.nach Infusion	3/4 Inf.	10 min.nach Infusion
1	- 3,5	- 4,1	- 0,6	- 1,7
	- 2,4	- 2,1	- 0,6	- 0,6
	- 12,6	- 0,9	- 1,1	+ 1,1
	- 13,2	- 21,0	- 2,2	- 2,3
2	- 0,3	- 0,3	- 0,2	- 0,4
	- 18,2	- 18,3	- 1,4	- 3,2
	- 14,0	- 3,6	- 5,8	- 2,6
3	- 0,9	- 0,4	- 4,0	- 4,5
	- 2,9	- 12,9	- 4,2	- 0,5
4	- 8,0	- 4,8	- 0,9	- 0,7
	- 7,1	- 7,0	- 1,1	- 0,9
5	- 6,8	- 6,8	- 3,1	- 3,2
6	- 22,1	- 21,1	- 3,0	- 2,5
7	+ 13,3	+ 8,6	- 0,2	+ 0,2
8	- 0,3	- 1,6	± 0	- 0,2

Wärm [°/o]

Trichterbild des Verlaufs der Blutviskosität und des Wärmetransports im Verlauf der
 Lavendelin-Behandlung, gezeichnet nach Patient Nr. 4

30 ml Lavendelin im 30 ml Maltelösung
 Dauer: 1/2 Std.



3.2.2

Rheomacrodex

Bei sechs Patienten wurden die Blutviskosität und der Hämatokrit im Laufe einer Rheomacrodexinfusion bestimmt. Der Versuch wurde bei drei Patienten einmal, bei einem Patienten zweimal und bei zwei Patienten dreimal durchgeführt. Ein halber Liter Rheomacrodex wurde während der Dauer von zwei Stunden in eine Brachialvene infundiert. Vor der Infusion, $1/4$ Stunde nach Infusionsbeginn, unmittelbar nach Infusionsende und $1/4$ Stunde nach der Infusion wurden jeweils 2,5 ml Blut aus derselben Vene entnommen. Bei den ersten drei Entnahmen konnte man dafür die Infusionsnadel verwenden, um zu häufige Venenpunkturen zu vermeiden. Es mußten jedoch vor der eigentlichen Blutprobe zusätzlich 2 ml Blut entnommen und verworfen werden, da dieses Blut durch einen zu hohen Rheomacrodexgehalt die Meßergebnisse verfälscht hätte. Die Viskosität und der Hämatokrit der Blutprobe wurden gemessen.

Absolutwerte							
Rheomacrodex (0,5 Liter)				Dauer 2 Stunden			
Patient	Viskosität(Stk.)			Hämatokrit (%)			
	Leerwert	nach $\frac{1}{4}$ h	nach Inf. $\frac{1}{4}$ h nach Inf.	Leerwert	nach $\frac{1}{4}$ h	nach Inf.	$\frac{1}{4}$ h nach Inf.
36,5	36,3	34,5	35,8	48,9	47,0	46,5	46,8
34,8	32,6	30,1	32,8	47,5	41,8	41,0	44,2
34,8	33,6	29,9	33,8	45,4	41,3	41,0	43,1
30,7	29,2	27,6	30,5	43,5	42,5	41,7	43,9
33,8	25,8	25,7	27,0	40,0	38,3	38,1	39,8
31,0	27,5	27,0	29,5	43,2	37,7	37,4	41,0
30,7	27,6	27,9	28,3	45,3	42,4	39,3	42,0
31,0	30,5	26,3	29,3	41,8	39,5	37,9	38,1
37,4	30,3	29,5	35,6	45,6	39,7	37,7	41,3
31,9	26,1	26,5	30,2	39,7	38,5	35,8	38,2
29,7	29,2	28,4	28,8	41,6	38,2	37,7	37,9

II Änderungen

Rheomacrodex (0,5 Liter)

Dauer 2 Stunden

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit (%)		
	nach $\frac{1}{4}$ h	nach Inf.	$\frac{1}{4}$ h nach Inf.	nach $\frac{1}{4}$ h	nach Inf.	$\frac{1}{4}$ h nach Inf.
1	- 0,2	- 2,0	- 0,7	- 1,9	- 2,4	- 2,1
	- 2,2	- 4,7	- 2,0	- 5,7	- 6,5	- 3,3
	- 1,2	- 4,9	- 1,0	- 4,1	- 4,4	+ 2,3
2	- 1,5	- 3,1	- 0,2	- 1,0	- 1,8	- 0,4
	- 8,0	- 8,1	- 6,8	- 1,7	- 1,9	- 0,2
	- 4,5	- 4,0	- 1,5	- 5,5	- 5,8	- 2,2
3	- 3,1	- 2,8	- 2,4	- 2,9	- 6,0	- 3,3
	- 0,4	- 4,7	- 1,7	- 2,3	- 3,9	- 3,7
4	- 7,1	- 7,9	- 1,8	- 5,9	- 6,9	- 4,3
5	- 5,8	- 5,4	- 1,7	- 1,2	- 3,9	- 1,5
6	- 0,5	- 1,3	- 0,9	- 3,4	- 3,9	- 3,7

II. Änderungen in % des Ausgangswertes

neomacrodex

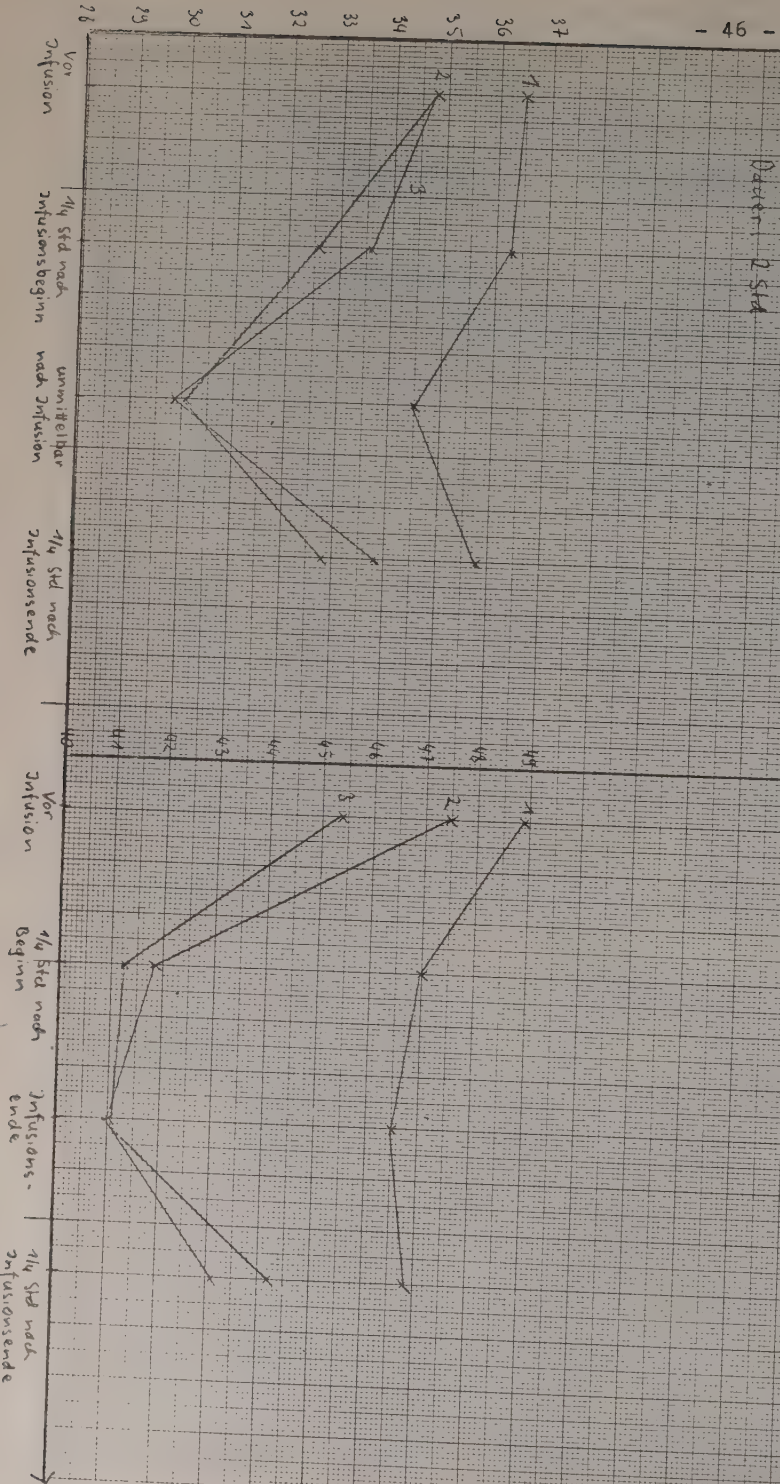
(0,5 Liter)

Dauer 2 Stunden

Patient	Viskosität			Hämatokrit			
	nach $\frac{1}{4}$ h	nach Inf.	$\frac{1}{4}$ h nach Inf.	nach $\frac{1}{4}$ h	nach Inf.	$\frac{1}{4}$ h nach Inf.	
	- 0,6	- 5,6	- 1,9	- 3,9	- 4,9	- 4,3	
	- 6,3	- 13,2	- 5,7	- 12,0	- 13,6	- 7,0	
	- 3,4	- 14,0	- 2,9	- 9,0	- 9,4	- 5,1	
	- 4,9	- 10,0	- 6,5	- 2,3	- 4,1	+ 0,9	
	- 23,6	- 23,8	- 20,0	- 4,2	- 4,8	- 0,5	
	- 14,2	- 13,0	- 4,8	- 12,6	- 13,4	- 5,1	
	- 10,0	- 9,1	- 7,8	- 6,7	- 13,1	- 7,3	
	- 1,3	- 15,1	- 5,5	- 5,5	- 9,3	- 8,8	
	- 18,9	- 21,2	- 4,8	- 12,9	- 15,1	- 9,4	
	- 18,1	- 16,9	- 5,3	- 3,0	- 9,8	- 3,8	
	- 1,7	- 4,4	- 3,3	- 8,2	- 9,4	- 8,9	

Typisches Bild des Verhaltens von Blutviskosität und Hämatokrit im Verlauf einer Rheumacraderbehandlung, getrennt nach Patient Nr. 1

1. & 2. Rheumacrader
Datum 2.5.4



3.2.3 BL 191

In verschiedenen Versuchen wurde die Wirkung von BL 191 auf das Blut getestet.

Als erstes wurde BL 191 als Infusionslösung untersucht. Infundiert wurde in eine Brachialvene. Aus derselben Vene erfolgte vor der Infusion, unmittelbar nach der Infusion und eine Stunde nach der Infusion die Blutentnahme. Die Infusionsnadel konnte dafür verwendet werden, wenn man die ersten 2 ml der Blutprobe verwarf. Die Infusionen wurden am frühen Vormittag durchgeführt. Sie dauerten jeweils 1 1/2 Stunden. Die Patienten nahmen morgens nur 1/8 Liter Flüssigkeit zu sich.

Fünfzehn Patienten bekamen eine Dosis von 3 mg BL 191 pro Kilogramm Körpergewicht in 20 ml 5 %iger Laevulose infundiert. Bei sieben der Patienten wurde der Versuch zweimal durchgeführt, bei einem Patienten dreimal, bei fünf Patienten fünfmal und bei zwei Patienten sechsmal. Die Infusionen wurden nach Möglichkeit an aufeinanderfolgenden Tagen gemacht. Bei allen Patienten wurden die Blutviskosität und der Hämatokrit bestimmt. Bei zehn Patienten wurde die Plättchenaggregation getestet; dafür mußten zusätzlich 20 ml Blut abgenommen werden, die mit Na-citrat antikoaguliert wurden. Ferner wurde bei zehn Patienten der Blutdruck gemessen.

Zehn Patienten wurden mit einer Dosis von 1,5 mg BL 191 pro Kilogramm Körpergewicht in 20 ml Laevulose behandelt. Bei allen wurde die Infusion am darauf-

folgenden Tag wiederholt. Blutviskosität, Hämatokrit und Blutdruck wurden gemessen. Bei zwei der Patienten wurde der Plättchenaggregationstest gemacht.

Zehn Patienten bekamen eine Infusion von 20 ml Laevulose ohne BL 191 oder irgendeine andere wirksame Substanz. Viskosität und Hämatokrit des Blutes wurden kontrolliert.

An zehn Patienten (bei zwei von ihnen zweimal) wurde die Wirkung der BL 191 - Dragees untersucht. Um 9⁰⁰ wurde ihnen die erste Blutprobe abgenommen, anschließend schluckten sie 3 Dragees BL 191. Um 10³⁰ folgte die zweite Blutabnahme. Dasselbe wiederholte sich nachmittags: um 14⁰⁰ Blutabnahme, Einnahme von 3 Dragees BL 191; um 15³⁰ Blutabnahme. Morgens und Mittags nahmen diese Patienten kein Fleisch zu sich. Gemessen wurden Viskosität und Hämatokrit des Blutes.

Die normalen Viskositäts- und Hämatokrit - schwankungen ohne jede Zuführung von BL 191 und Laevulose wurden an zehn Patienten bestimmt. Zu diesem Zweck wurde auch ihnen jeweils um 9⁰⁰, 10³⁰, 14⁰⁰ und 15³⁰ Blut abgenommen.

I Absolutwerte

BL - Infusionen, 3 mg/kg G + 20 ml Laevulose, Dauer 1 1/2 Stunden

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit (%)		
	Leerwert	Ende	nach 1 h	Leerwert	Ende	nach 1 h
1	41,9	32,7	36,2	52,0	46,8	50,7
	38,0	34,0	34,3	50,1	47,4	47,4
	33,4	30,2	31,0	47,0	42,2	44,8
	31,5	29,0	29,3	44,6	41,6	44,9
	30,5	26,8	29,2	42,1	40,9	41,8
	27,5	27,4	27,5	44,6	41,4	45,0
2	39,6	31,3	37,5	47,0	45,0	46,6
	33,8	29,7	30,7	47,7	44,1	43,8
	31,7	28,3	31,2	47,2	40,8	43,4
	31,6	28,9	29,2	41,5	41,7	42,8
	27,1	26,9	27,1	40,6	39,2	41,7
	25,0	24,8	25,0	37,2	36,2	35,8
3	31,0	27,5	29,5	43,2	37,7	41,0
	33,9	33,2	28,8	44,9	40,1	39,7
	29,4	28,1	29,9	45,0	42,2	43,1
	29,5	27,1	27,1	44,8	43,3	43,5
	36,3	29,1	30,9	49,0	43,3	45,0
4	27,5	25,4	26,4	41,3	37,6	37,9
	28,8	25,8	24,8	43,8	37,8	41,4
	30,6	27,5	29,0	44,7	41,7	46,1
	28,0	28,0	28,8	43,2	43,4	43,2
	28,3	28,3	28,5	42,8	42,8	42,7

I Absolutwerte

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit (%)		
	Leerwert	Ende	nach 1 h	Leerwert	Ende	nach 1 h
5	37,2	32,0	34,0	43,2	38,6	41,0
	37,4	32,8	44,2	44,2	39,8	44,0
	34,1	32,0	33,2	41,9	38,9	40,5
	35,5	33,8	35,5	42,8	41,3	41,1
	34,2	31,3	33,3	39,1	37,0	37,5
6	31,6	27,6	30,8	39,0	36,3	38,5
	28,1	26,5	27,8	40,1	39,0	39,0
	31,0	30,3	28,8	40,2	38,0	38,8
	28,2	25,0	26,6	39,5	38,2	39,0
	35,2	28,0	27,2	41,8	37,5	37,2
7	27,9	25,4	29,7	40,4	37,8	41,5
	29,0	26,0	27,8	41,1	40,0	41,3
	29,1	25,9	27,8	42,7	42,2	44,0
	29,0	26,9	27,3	43,3	41,7	43,5
	27,1	25,2	26,6	43,3	41,7	43,5
8	35,9	29,8	34,9	51,0	46,9	50,6
	32,1	29,1	32,1	49,9	45,8	47,0
	30,4	27,6	40,4	47,9	45,1	47,9
9	24,2	22,6	24,2	40,8	37,9	40,4
	24,0	23,9	23,9	38,2	37,1	35,8

I Absolutwerte

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit (%)		
	Leerwert	Ende	nach 1 h	Leerwert	Ende	nach 1 h
10	28,5	25,1	27,1	43,7	40,0	42,1
	27,0	22,4	27,0	40,7	38,1	40,7
11	38,4	33,3	35,0	52,9	49,5	51,4
	38,0	33,0	37,7	52,7	50,8	52,3
12	33,2	31,0	33,0	50,5	45,7	49,3
	32,2	30,7	32,0	50,2	45,5	48,9
13	38,5	35,1	35,8	53,1	51,0	53,0
	35,4	34,0	34,9	53,1	52,5	52,9
14	26,2	25,2	26,0	43,3	41,2	43,2
	27,2	26,1	26,2	42,4	39,6	42,4
15	25,0	23,4	24,0	39,4	37,6	38,2
	24,2	19,9	21,2	38,2	34,7	37,6

II Änderungen

BL - Infusionen von 3 mg/kg G + 20 ml Laevulose Dauer 1 1/2 Std

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.
1	- 9,2	- 5,7	- 5,2	- 1,3
	- 4,0	- 3,7	- 2,7	- 2,4
	- 3,2	- 2,4	- 4,8	- 3,2
	- 2,5	- 2,2	- 3,0	+ 0,3
	- 3,7	- 1,3	- 1,2	- 0,3
	- 0,1	± 0	- 3,2	+ 0,4
2	- 8,3	- 2,1	- 2,0	- 0,4
	- 4,1	- 3,1	- 3,6	- 3,9
	- 3,4	- 0,5	- 6,4	- 3,9
	- 2,7	- 2,4	+ 0,2	+ 1,3
	- 0,2	± 0	- 1,4	+ 1,1
	- 0,2	± 0	- 1,0	- 1,4
3	- 3,5	- 1,5	- 5,5	- 2,2
	- 0,7	- 5,1	- 4,8	- 5,2
	- 1,3	+ 0,5	- 2,8	- 1,9
	- 2,4	- 2,4	- 1,5	- 1,3
	- 7,2	- 5,4	- 5,7	- 4,0
4	- 2,1	- 1,1	- 3,7	- 3,4
	- 3,0	- 4,0	- 6,0	- 2,4
	- 3,1	- 1,6	- 3,0	+ 1,4
	± 0	+ 0,8	+ 0,2	± 0
	± 0	+ 0,2	± 0	- 0,1

II Änderungen

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.
5	- 5,2	- 3,2	- 4,6	- 2,2
	- 4,4	- 3,2	- 4,4	- 0,2
	- 2,1	- 1,0	- 3,0	- 1,4
	- 1,7	± 0	- 1,5	- 1,7
	- 2,9	- 0,9	- 2,1	- 1,6
6	- 4,0	- 0,8	- 2,7	- 0,5
	- 1,6	- 0,3	- 1,1	- 0,9
	- 0,7	- 2,2	- 2,2	- 1,4
	- 3,2	- 1,6	- 1,3	- 0,5
	- 7,2	- 8,0	- 4,3	- 4,6
7	- 2,5	+ 1,8	- 2,6	- 1,1
	- 3,0	- 1,2	- 1,1	+ 0,2
	- 3,2	- 1,3	- 0,5	+ 1,3
	- 2,1	- 1,7	- 4,0	- 1,5
	- 1,9	- 0,5	- 1,6	+ 0,2
8	- 6,1	- 1,0	- 4,1	- 0,4
	- 3,0	± 0	- 4,1	- 2,9
	- 2,8	± 0	- 2,8	± 0
9	- 1,6	± 0	- 3,1	- 0,4
	- 0,1	- 0,1	- 1,1	- 2,4
10	- 3,4	- 1,4	- 3,7	- 1,6
	- 3,6	± 0	- 2,6	± 0

II Änderungen

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.
11	- 5,1	- 3,4	- 3,4	- 1,5
	- 5,0	- 0,3	- 1,9	- 0,4
12	- 1,2	- 0,2	- 4,8	- 1,2
	- 1,5	- 0,2	- 4,7	- 1,3
13	- 3,4	- 2,7	- 2,1	- 0,1
	- 1,4	- 0,5	- 0,6	- 0,2
14	- 1,0	- 0,2	- 2,1	- 0,1
	- 1,1	- 1,0	- 2,8	+ 0
15	- 1,6	- 1,0	- 1,8	- 1,2
	- 4,3	- 3,0	- 3,5	- 0,6

III Änderungen in % des Ausgangswertes

BL - Infusion, 3 mg/kg G + 20 ml Laevulose Dauer 1 1/2 Stunden

Patient	Viskosität		Hämatokrit	
	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.	Ende der Inf.	1 h nach der Inf.
1	- 12,0	- 13,5	- 10,0	- 2,4
	- 10,5	- 9,8	- 5,5	- 4,9
	- 9,5	- 7,0	- 10,5	- 4,6
	- 8,0	- 6,9	- 6,7	+ 0,7
	- 12,1	- 4,4	- 2,8	- 0,8
	- 0,5	± 0	- 7,5	+ 0,9
2	- 20,5	- 5,2	- 4,2	- 3,0
	- 12,2	- 9,0	- 7,5	- 8,0
	- 10,7	- 1,5	- 3,3	- 8,2
	- 8,5	- 7,6	+ 0,5	- 3,1
	- 0,5	± 0	- 3,5	+ 2,7
	- 0,8	± 0	- 3,0	- 3,7
3	- 8,0	- 5,0	- 12,8	- 5,0
	- 2,0	- 2,0	- 10,7	- 10,8
	- 4,5	+ 1,7	- 6,5	- 4,4
	- 8,3	- 8,3	- 3,4	- 3,0
	- 19,8	- 15,5	- 11,7	- 8,0
4	- 7,5	- 4,2	- 9,0	- 8,4
	- 10,4	- 10,3	- 13,8	- 5,6
	- 10,2	- 5,4	- 6,6	+ 3,1
	± 0	+ 2,8	+ 0,7	± 0
	± 0	+ 0,7	± 0	- 0,3

III Änderungen in % des Ausgangswertes

Patient	Viskosität		Hämatokrit	
	Ende der Inf.	1h nach der Inf.	Ende der Inf.	1h nach der Inf.
5	- 14,5	- 8,5	- 10,5	- 5,0
	- 12,2	- 8,5	- 9,7	- 0,2
	- 6,2	- 3,0	- 7,5	- 3,2
	- 4,7	$\pm$ 0	- 3,5	- 3,5
	- 8,5	- 2,8	- 5,3	- 4,0
6	- 12,7	- 2,5	- 7,0	- 1,4
	- 2,3	- 2,0	- 2,7	- 2,2
	- 2,4	- 2,5	- 5,4	- 3,5
	- 11,5	- 5,5	- 3,0	- 1,2
	- 20,5	-19,0	-10,5	-10,4
7	- 9,0	+ 6,6	- 6,3	- 2,8
	- 8,8	- 4,0	- 6,5	+ 0,5
	- 11,0	- 4,4	- 1,2	+ 3,0
	- 7,0	- 5,8	- 8,7	- 3,3
	- 7,0	- 2,0	- 3,3	+ 4,6
8	- 16,9	- 2,8	- 8,0	- 0,7
	- 9,5	$\pm$ 0	- 8,2	- 5,6
	- 9,3	$\pm$ 0	- 5,8	$\pm$ 0
9	- 6,6	$\pm$ 0	- 7,2	- 1,5
	- 0,3	- 0,3	- 2,8	- 6,2

III Änderungen in % des Ausgangswertes

Patient	Viskosität		Hämatokrit	
	Ende der Inf.	1h nach der Inf.	Ende der Inf.	1h nach der Inf.
10	- 12,0	- 5,0	- 8,5	- 3,8
	- 7,1	± 0	- 6,5	± 0
11	- 13,4	- 8,9	- 17,4	- 2,8
	- 13,2	- 1,0	- 3,5	- 0,8
12	- 6,7	- 0,6	- 9,5	- 2,4
	- 4,6	- 0,6	- 9,5	- 2,5
13	- 8,8	- 7,0	- 3,9	- 0,2
	- 4,0	- 1,5	- 1,0	- 0,3
14	- 4,0	- 0,7	- 5,0	- 0,1
	- 4,0	- 3,4	- 6,8	± 0
15	- 6,5	- 4,0	- 4,5	- 3,0
	- 17,8	- 12,4	- 9,0	- 1,6

IV Absolutwerte

BL - Infusionen, 1,5 mg/kg G + 20 ml Laevulose, Dauer 1 1/2 Std.

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit (%)		
	Leerwert	Ende	nach 1h	Leerwert	Ende	nach 1h
1	35,1	33,6	34,1	51,2	48,0	48,6
	35,5	33,6	32,8	48,1	46,8	47,2
2	35,8	30,3	33,8	49,0	48,8	50,1
	36,8	30,4	30,1	48,0	44,4	45,9
3	34,5	34,5	34,5	52,0	52,0	52,1
	35,0	35,0	35,0	53,1	53,1	53,1
	37,9	36,2	37,1	54,0	51,4	53,4
4	29,3	25,6	26,9	49,2	44,1	45,5
	27,7	25,0	26,4	46,7	43,8	44,2
5	28,3	25,5	26,9	40,5	38,3	41,3
	27,5	24,3	26,4	41,4	38,7	41,7
6	29,2	27,2	28,2	40,4	40,4	40,3
	29,2	27,0	27,9	40,6	40,4	40,4
7	34,8	33,5	34,3	54,0	50,0	53,0
	34,0	31,2	32,8	52,1	47,2	50,0
8	29,9	29,2	29,1	37,5	35,6	36,0
	23,7	24,8	24,6	32,1	32,4	32,3
9	30,8	28,8	29,6	48,3	44,9	46,3
	28,1	26,1	26,8	46,2	44,0	45,3
10	27,3	27,3	27,4	43,4	43,4	43,5
	27,9	27,9	27,8	43,6	43,6	43,6

V Änderungen

BL - Infusionen, 1,5 mg/kg G + 20 ml Laevulose, Dauer 1 1/2 Stunde

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	Ende der Inf.	1h nach der Inf.	Ende der Inf.	1h nach der Inf.
1	- 1,5	- 1,0	- 3,2	- 2,6
	- 1,9	- 2,7	- 1,3	- 0,9
2	- 5,5	- 2,0	- 0,2	+ 1,1
	- 6,4	- 6,7	- 3,6	- 2,1
3	± 0	± 0	± 0	+ 0,1
	± 0	± 0	± 0	± 0
	- 1,7	- 0,8	- 2,6	- 0,6
4	- 3,7	- 2,4	- 5,1	- 3,7
	- 2,7	- 1,3	- 2,9	- 2,5
5	- 2,8	- 1,4	- 2,2	+ 0,8
	- 3,2	- 1,1	- 2,7	+ 0,3
6	- 2,0	- 1,0	± 0	- 0,1
	- 2,2	- 1,3	- 0,2	- 0,2
7	- 1,3	- 0,5	- 4,0	- 1,0
	- 2,8	- 1,2	- 4,9	- 2,1
8	- 0,7	- 0,8	- 1,9	- 1,5
	+ 1,1	+ 0,9	+ 0,3	+ 0,2
9	- 2,0	- 1,2	- 3,4	- 2,0
	- 2,0	- 1,3	- 2,2	- 0,9
0	± 0	+ 0,1	± 0	+ 0,1
	± 0	- 0,1	± 0	± 0

VI Änderungen in % des Ausgangswertes

BL - Infusionen, 1,5 mg/kg G + 20 ml Laevulose, Dauer 1 1/2 Stunden

Patient	Viskosität		Hämatokrit	
	Ende der Inf.	1h nach der Inf.	Ende der Inf.	1h nach der Inf.
1	- 4,2	- 2,7	- 8,2	- 6,8
	- 5,4	- 7,6	- 2,6	- 2,0
2	-15,5	- 5,6	- 0,2	+ 2,0
	-17,4	-17,5	-7,5	- 4,4
3	± 0	± 0	± 0	+ 0,2
	± 0	± 0	± 0	± 0
	- 2,6	- 2,0	- 4,8	- 1,1
4	-12,9	- 8,0	-10,2	- 7,4
	- 9,6	- 5,0	- 6,2	- 5,1
5	-10,0	- 5,0	- 3,4	+ 2,0
	-11,7	- 4,0	- 6,5	+ 0,7
6	- 7,0	- 3,5	± 0	- 0,3
	- 7,6	- 4,3	- 0,5	- 0,5
7	- 3,9	- 1,5	- 7,5	- 1,8
	- 8,2	- 3,5	-19,2	- 4,0
8	- 2,2	- 2,2	- 7,3	- 3,9
	+ 4,6	+ 3,3	+ 1,0	+ 0,6
9	- 6,7	- 4,0	- 7,0	- 4,2
	- 7,0	- 4,6	- 6,8	- 2,0
10	± 0	+ 0,3	± 0	+ 0,2
	± 0	- 0,3	± 0	± 0

VII Absolutwerte und Änderungen

Kontrollinfusionen. 20 ml Laevulose ohne weitere wirksame Substanz

Dauer 1 1/2 Stunden

Patient	Viskosität (Skt.)			Hämatokrit		
	vor der Inf.	nach Inf.	Änderung	vor Inf.	nach Inf.	Änderung
1	25,2	26,0	+ 0,8	43,5	42,3	- 1,2
2	31,0	31,5	+ 0,5	44,7	44,2	- 0,5
3	25,8	25,9	+ 0,1	45,8	44,4	- 1,4
4	29,0	30,9	+ 1,9	47,8	46,4	- 1,4
5	25,1	25,9	+ 0,8	43,5	43,1	- 0,4
6	26,9	25,1	- 1,8	33,6	33,0	- 0,6
7	35,5	35,8	+ 0,3	50,3	50,4	+ 0,1
8	30,9	30,9	+ 0	49,6	49,1	- 0,5
9	24,3	25,3	+ 1,0	31,0	31,2	+ 0,2
10	31,7	32,0	+ 0,3	44,5	44,0	- 0,5

VIII Absolutwerte

BL - Tabletten, Einnahme 9⁰⁰ und 14³⁰ je 3 Tabletten
=====

Patient	Viskosität (Skt.)				Hämatokrit (%)			
	9 ⁰⁰	10 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ³⁰	9 ⁰⁰	10 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ³⁰
1	32,5	25,6	30,1	30,1	45,8	45,6	45,8	43,8
2	28,7	30,3	28,0	32,0	44,5	44,7	44,5	42,6
3	35,3	33,9	34,0	32,8	43,7	44,0	44,0	44,4
	31,8	31,6	31,7	29,9	42,0	41,7	41,7	42,0
4	35,2	24,9	35,4	25,0	36,7	39,0	35,0	38,7
	35,0	31,5	33,8	30,8	37,7	39,0	37,7	39,4
5	32,9	29,7	32,0	29,7	43,7	43,7	44,6	44,7
6	29,9	29,0	30,0	28,9	44,3	43,6	44,5	42,3
7	25,7	25,8	25,6	24,4	39,7	40,7	39,0	40,6
8	33,0	24,7	25,7	25,7	41,7	41,7	41,7	40,8
9	43,3	42,4	43,4	38,6	52,6	51,1	51,1	53,1
10	28,9	29,0	27,8	33,2	46,8	45,1	46,0	44,2

IX Änderungen

BL - Tabletten, Einnahme 9⁰⁰ und 14³⁰ je 3 Tabletten
 =====

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	vormittags	nachmittags	vormittags	nachmittags
1	- 6,9	± 00	- 0,2	- 2,0
2	+ 1,6	+ 4,0	+ 0,2	- 1,9
3	- 1,4	- 1,5	+ 1,0	+ 0,4
	- 0,2	- 1,8	- 0,3	+ 0,3
4	-10,3	-10,4	+ 2,3	+ 3,7
	- 3,5	- 3,0	+ 1,3	+ 1,7
5	- 3,2	- 2,3	- 0,1	+ 0,7
6	- 0,9	- 1,1	- 0,7	- 2,2
7	+ 0,1	- 1,2	+ 1,0	+ 1,6
8	- 8,3	- 6,3	± 0	- 0,9
9	- 0,9	- 4,8	- 1,5	+ 2,0
10	+ 0,1	+ 5,4	- 1,7	- 1,8

X Änderungen in % des Ausgangswertes

BL - Tabletten, Einnahme 9⁰⁰ und 14³⁰ je 3 Tabletten
 =====

Patient	Viskosität		Hämatokrit	
	vormittags	nachmittags	vormittags	nachmittags
1	- 20,4	± 0	- 0,5	- 4,5
2	+ 5,7	+ 14,1	+ 0,5	- 4,3
3	- 4,0	- 4,1	+ 2,3	+ 0,9
	- 0,7	- 5,7	- 1,0	+ 0,7
4	- 29,0	- 29,9	+ 6,3	+ 10,6
	- 10,0	- 8,1	+ 3,5	- 4,6
5	- 9,8	- 7,0	- 0,5	+ 1,6
6	- 3,0	- 3,7	- 1,6	- 5,1
7	+ 0,4	- 4,6	+ 2,5	+ 4,1
8	- 25,0	- 19,0	± 0	- 2,0
9	- 2,1	- 12,0	- 3,0	+ 4,0
10	+ 0,3	+ 20,0	- 4,0	- 3,9

XI Absolutwerte

Viskosität und Hämatokrit ohne jede Tabletteneinnahme
=====

Patient	Viskosität (Skt.)				Hämatokrit (%)			
	9 ⁰⁰	10 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ³⁰	9 ⁰⁰	10 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ³⁰
1	23,6	23,4	23,6	23,0	40,8	39,8	40,1	40,0
2	33,2	32,0	34,0	32,6	47,2	46,5	47,0	46,8
3	31,1	32,8	31,2	32,1	48,0	47,4	47,4	48,2
4	26,3	26,9	26,4	26,1	41,7	42,3	42,4	42,5
5	26,2	26,7	26,3	27,8	45,6	43,9	44,0	43,8
6	26,9	26,9	26,7	26,7	45,1	46,6	45,9	45,9
7	27,0	26,2	26,8	27,0	46,1	46,0	45,8	46,6
8	28,7	28,0	28,2	28,3	43,7	43,2	43,0	43,0
9	27,2	27,4	27,5	27,1	47,3	47,1	47,5	47,7
10	30,5	30,9	30,9	32,6	43,9	43,5	43,5	44,0

XII Änderungen

Viskosität und Hämatokrit ohne jede Tabletteneinnahme
=====

Patient	Viskosität (Skt.)		Hämatokrit (%)	
	vormittags	nachmittags	vormittags	nachmittags
1	- 0,2	- 0,6	- 1,0	- 0,1
2	- 1,2	- 1,4	- 0,7	- 0,2
3	+ 1,7	+ 0,9	- 0,7	+ 0,8
4	+ 0,6	- 0,3	+ 0,6	+ 0,1
5	+ 0,5	+ 1,5	- 1,7	- 0,2
6	$\pm$ 0	$\pm$ 0	+ 1,5	$\pm$ 0
7	- 0,8	+ 0,2	- 0,1	+ 0,8
8	- 0,7	+ 0,1	- 0,5	$\pm$ 0
9	+ 0,2	- 0,4	- 0,2	+ 0,2
10	+ 0,4	- 1,7	- 0,4	+ 0,5

XIII

PAT bei der Dosis 3 mg/kg G

=====

Patient	vor Infusion	nach Infusion	nach 1 Stunde
2	4	3	4
	3	2-3	3
	4	4	5
	3	2	2-3
	4	3	4
3	5	4	5
	5	4	4
	5	3	5
5	5	4	5
	5	5	5
8	5	4	5
	5	3-4	5
	3	3	3
	3	2	2
10	3	2-3	3-4
	3	2-3	2-3
11	3-4	3-4	3-4
	3-4	3-4	3-4
12	4	4	4
	4	4	4
13	3-4	3	5
	3	3	3

XIII

PAT bei der Dosis 3 mg/kg G

=====

Patient	vor Infusion	nach Infusion	nach 1 Stunde
14	3-4	3	4
	2	2	2-3
15	2	2	2-3
	2-3	2-3	2-3

XIV

PAT bei der Dosis 1,5 mg/kg G

=====

Patient	vor Infusion	nach Infusion	nach 1 Stunde
1	3	3	3
	3	3	4
2	3	2	3
	4	4	4

XV

Blutdruck

=====

Der Blutdruck wurde in 20 Fällen gemessen.

Geringfügige Steigung : 4 Fälle = 20 %

Keine Änderung : 16 Fälle = 80 %

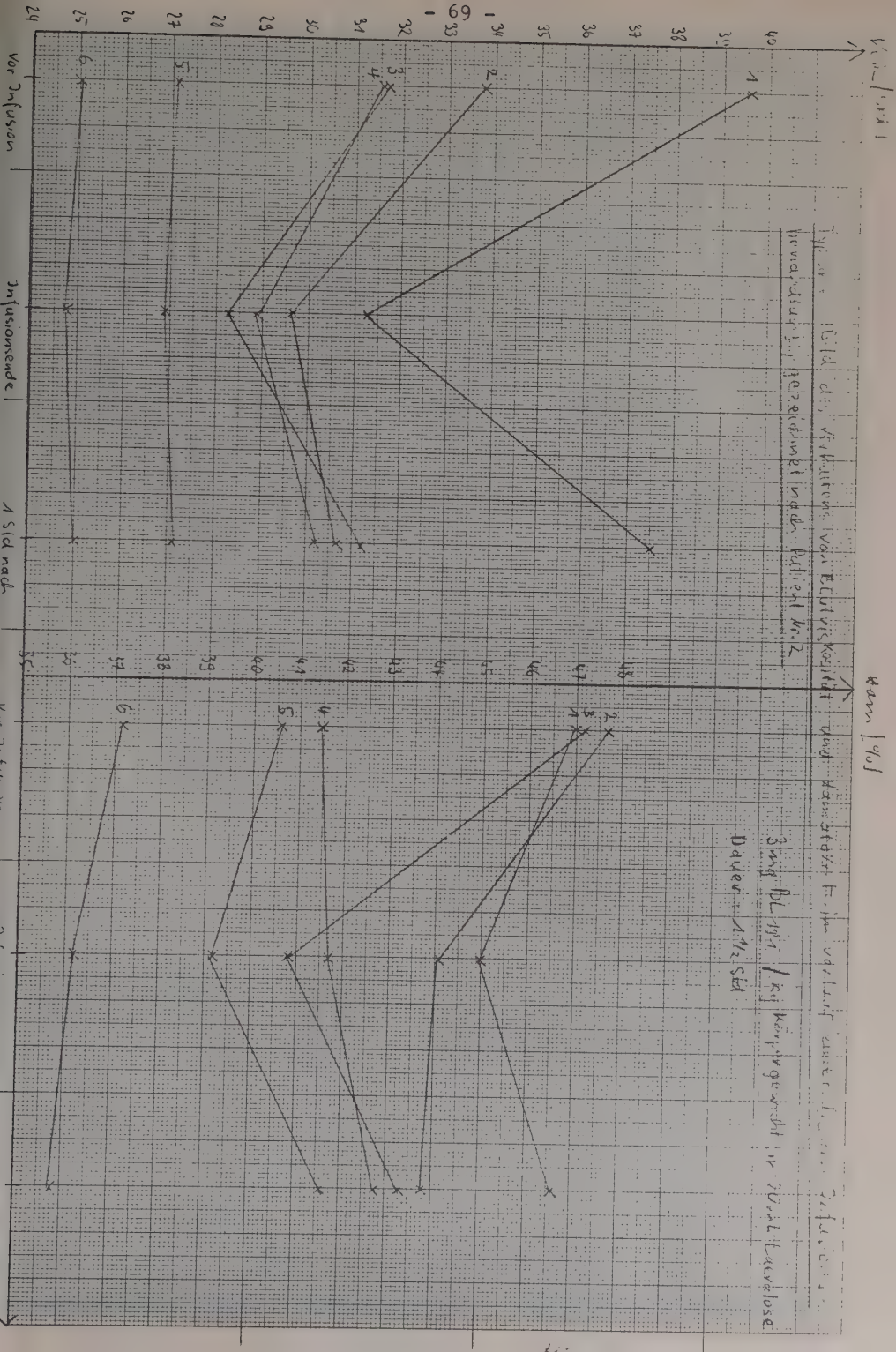
Senkung : 0 Fälle = 0 %

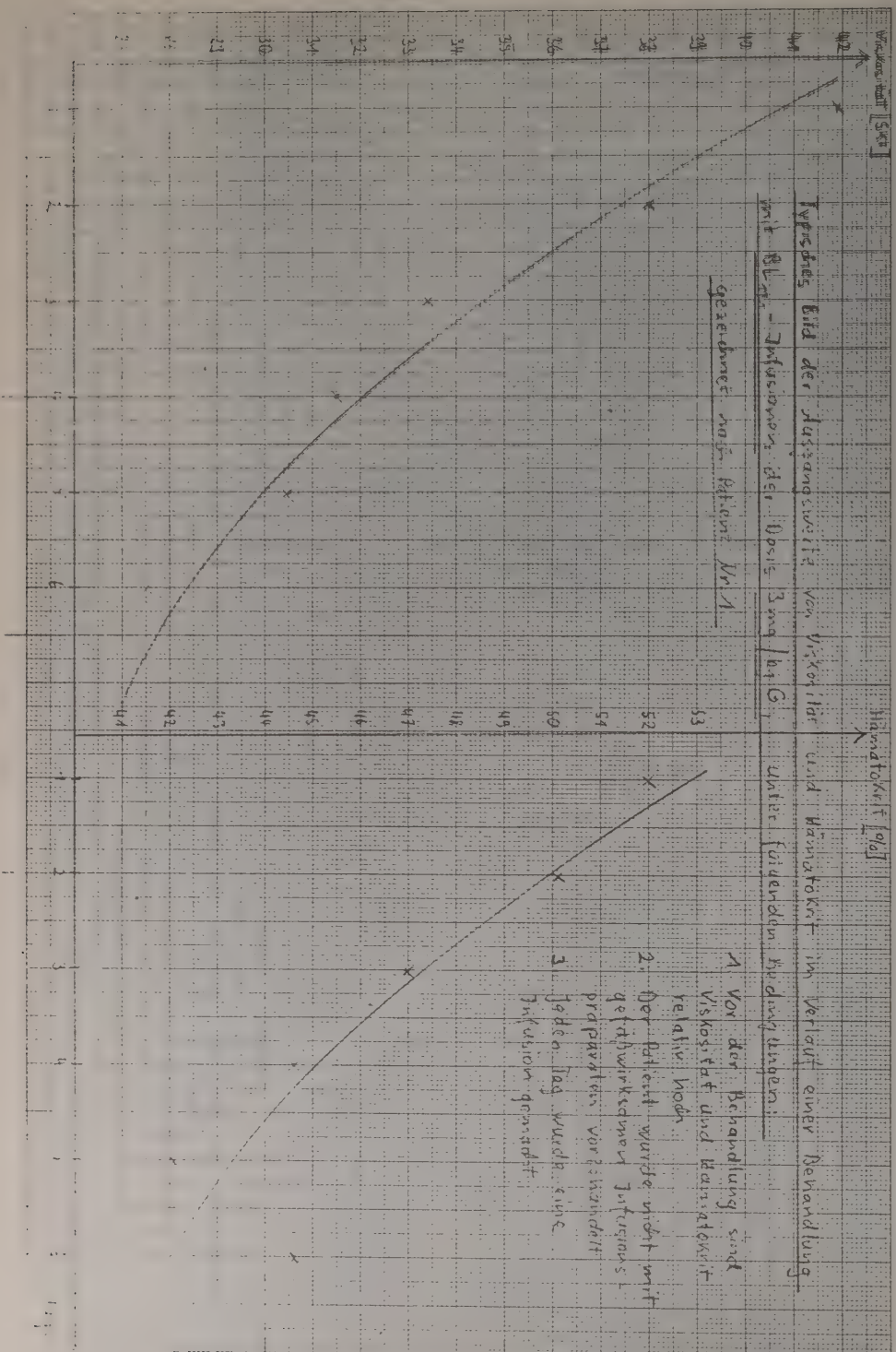
Wahljahr 1

Wahljahr 2

Die Wahl der Wahlkreise von CDU/CSU und SPD

3. Wahlkreis / 1. Wahlkreis
Dauer: 1. Wahlkreis



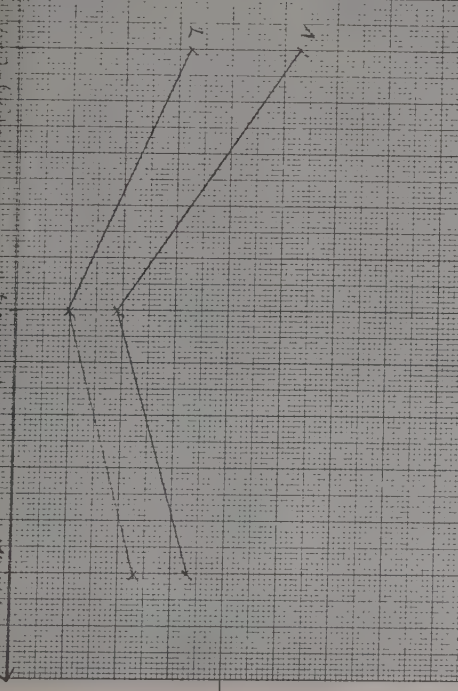
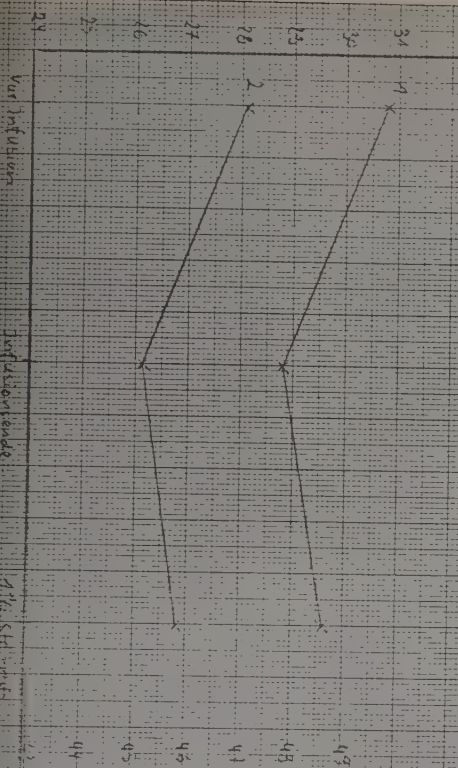


Vancomycin

Diagramm Bild der Wirkungs von Blutviskosität und Hämatokrit im Verlauf einer Bluttransfusion bei einer Patientin M. G.

Hämatokrit [%]

1.5 mg Blut 441 / kg Körpergewicht in 20 ml Salzlösung
Dauer 11 1/2 Std



Viskosität [St] $\downarrow$

Kontrolle des Verhaltens von Blutviskosität und Rheoflukuit im Verlauf einer Lävuraseinführung (20x8) ohne weitere wirksame Sedimente; typisches Bild, getrennt nach Punkt 1 & 2.

Dauer 17/2 Std

Rheoflukuit [St] $\downarrow$

32

45

31

44

30

43

29

42

28

41

27

40

26

39

Von Anfang an

in der ersten

von Anfang an

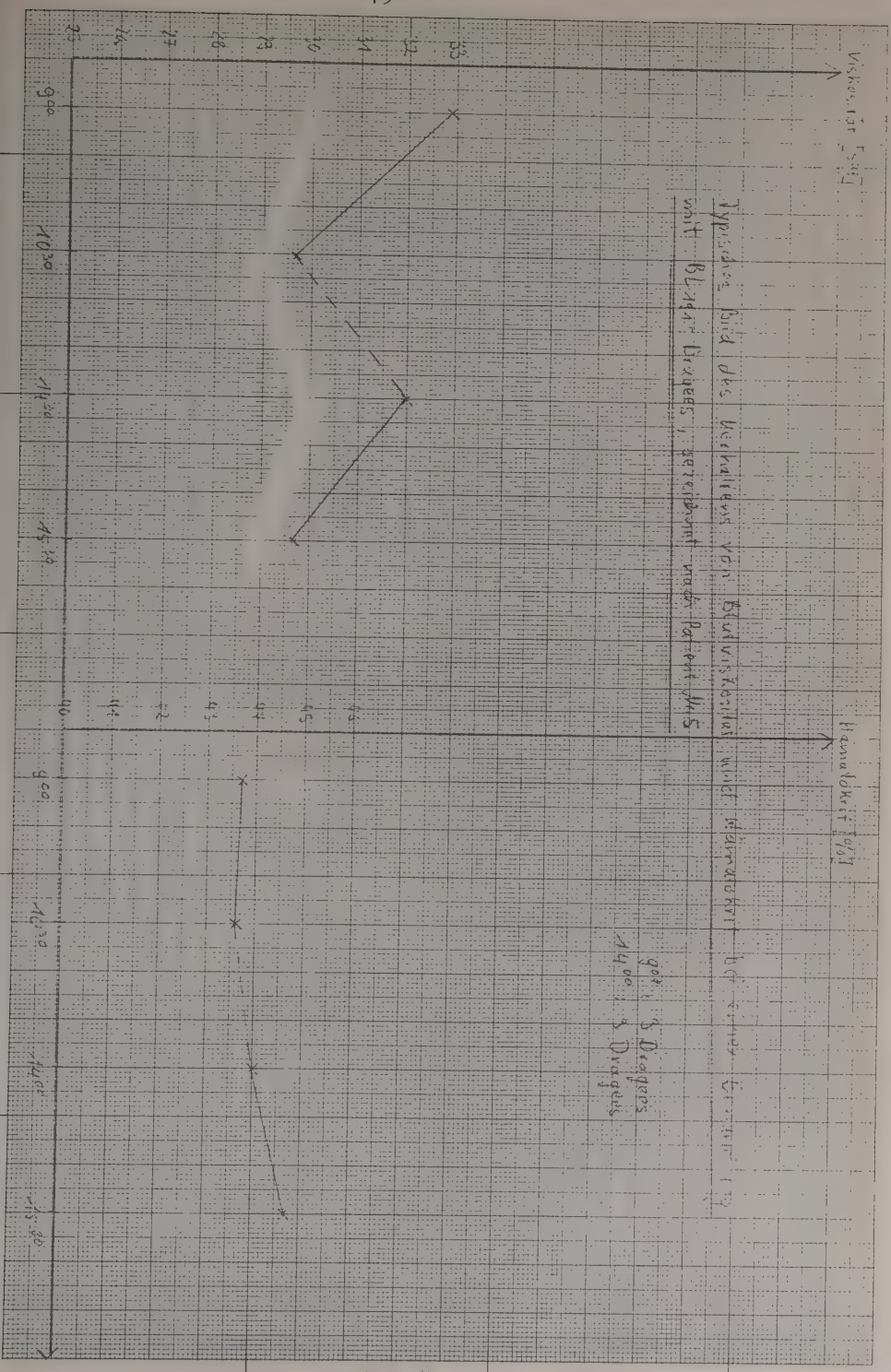
in der ersten

viskosität [su]

typisches bild des verhaltens von blutviskosität und hämatokrit bei einer erkrankung mit blutbildungsstörungen, geraden nach par. 14.5

hämatokrit [%]

90% 5 dragons
1400 3 dragons



Viskosität [cP]

Konzentration [%]

Kontrolle des Verrindfins von Aktivkohle und Aktivkohle für jede med. Anwendung
 typischer Bild, der besten nach, Relativ An. 3

116

115

114

113

112

111

50

40

30

20

10

3.2.4 Verdünnungsreihen mit BL 191

Damit die Relation der durch eine BL 191 - Infusion verursachten Viskositäts- und Hämatokritänderung beurteilt werden konnte, sollten zehn Verdünnungskurven angelegt werden. Dafür wurden den Patienten jeweils vor und nach der Infusion (3 mg BL 191 pro Kilogramm Körpergewicht in 20 ml Laevulose) 30 ml Blut abgenommen, das mit Liquemin antikoaguliert wurde. Von einem Teil des Blutes wurde das Plasma abzentrifugiert. Aus diesem Plasma und dem restlichen Vollblut wurden 5 Proben zu je 2,4 ml in verschiedenen Verdünnungen hergestellt:

1. Blut : Plasma = 1 : 0 ; 2,4 ml Blut
2. Blut : Plasma = 7 : 1 ; 2,1 ml Blut, 0,3 ml Plasma
3. Blut : Plasma = 3 : 1 ; 1,8 ml Blut, 0,6 ml Plasma
4. Blut : Plasma = 5 : 3 ; 1,5 ml Blut, 0,9 ml Plasma
5. Blut : Plasma = 1 : 1 ; 1,2 ml Blut, 1,2 ml Plasma

Die Viskosität und der Hämatokrit der Proben wurden gemessen. Nachdem die Werte in die Prozentzahlen des höchsten gemessenen Wertes umgerechnet worden waren, wurden daraus Diagramme gezeichnet.

Verdünnungsreihen

=====

BL - Infusionen 3 mg/kg G + 20 ml Laevulose

V = Verdünnung

I = Viskosität in Skt. bzw. Hämatokrit in % des Blutes

II = Viskosität bzw. Hämatokrit in % des höchsten Wertes

Kurve	vor Infusion				nach Infusion			
	Viskosität		Hämatokrit		Viskosität		Hämatokrit	
	I	II	I	II	I	II	I	II
1								
Blut	26,8	88,3	37,8	100	30,3	100	36,8	97,5
1:7	22,9	75,5	31,6	83,5	23,0	75,8	30,4	80,2
1:3	21,4	70,7	27,6	73,0	19,8	65,4	27,2	72,0
3:5	19,4	64,0	23,6	62,5	17,4	57,5	23,3	61,5
1:1	16,5	54,5	17,4	46,0	16,6	54,8	21,0	55,4
2								
Blut	24,2	100	41,2	100	22,9	94,8	36,2	87,9
1:7	23,5	97,0	34,6	84,0	20,2	83,5	32,1	78,0
1:3	22,0	91,0	28,7	69,9	19,2	79,4	27,6	67,0
3:5	17,6	72,7	25,5	61,9	18,2	75,2	24,1	58,4
1:1	17,4	71,9	22,8	56,7	16,0	66,0	18,9	46,0
3								
Blut	28,2	100	42,1	100	25,2	89,3	35,3	83,3
1:7	24,5	86,9	37,4	88,8	22,6	80,2	30,2	71,6
1:3	23,1	81,8	31,7	75,2	20,4	72,5	26,9	63,8
3:5	20,0	70,9	22,3	53,0	18,5	65,5	23,3	55,4
1:1	17,1	60,5	18,4	43,7	18,1	64,2	17,6	41,7

Verdünnungsreihen

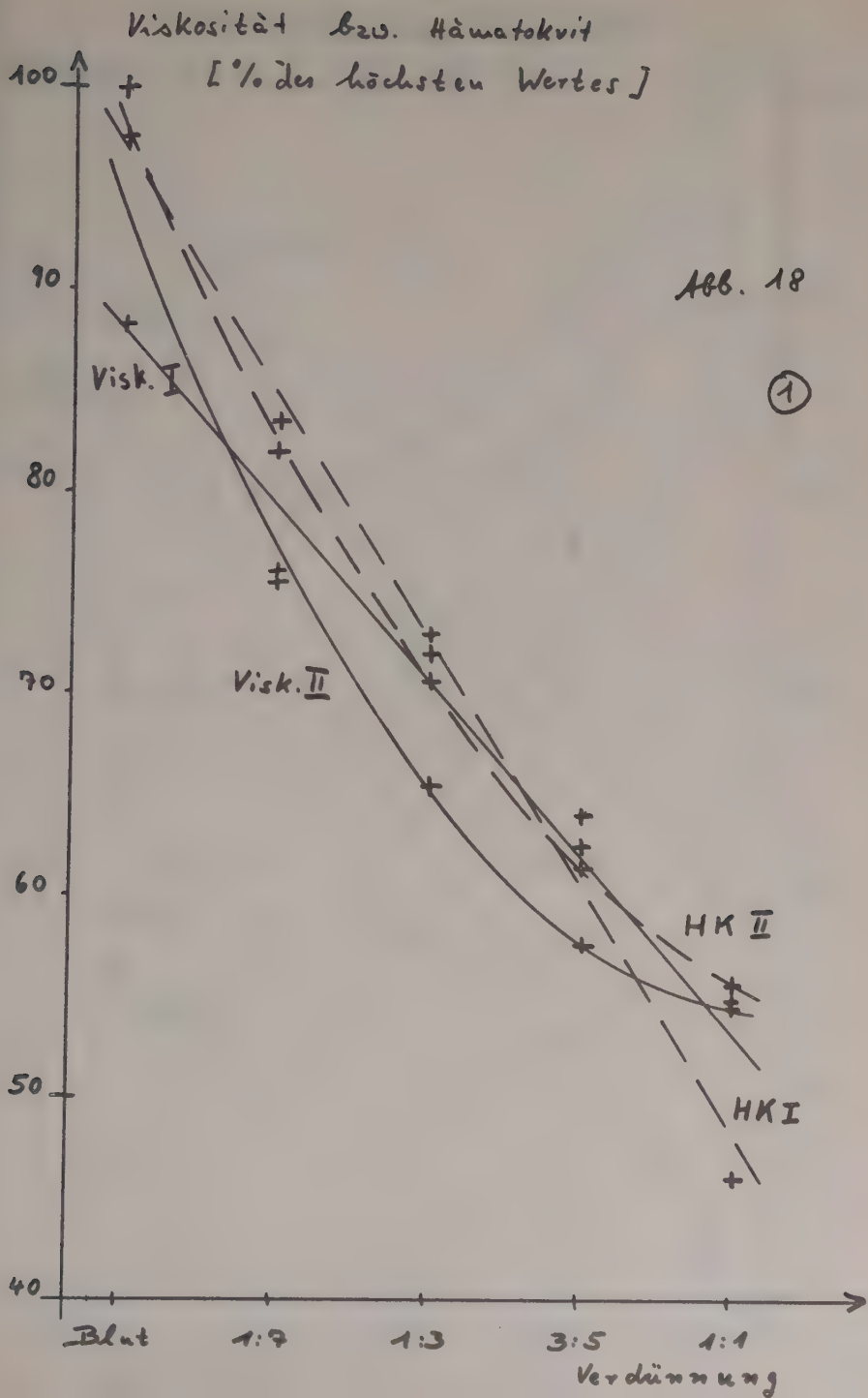
=====

Kurve	vor Infusion				nach Infusion			
	Viskosität		Hämatokrit		Viskosität		Hämatokrit	
	I	II	I	II	I	II	I	II
4								
Blut	35,6	100	36,7	98,2	30,2	84,6	37,3	100
1:7	22,2	62,0	32,6	87,5	26,1	73,4	33,2	89,0
1:3	20,1	56,4	26,5	71,0	21,8	61,2	27,9	74,6
3:5	19,3	54,2	22,8	61,0	20,1	56,4	23,6	63,3
1:1	15,3	43,0	17,8	47,7	19,5	54,8	20,5	55,0
5								
Blut	32,1	100	46,2	100	30,9	62,0	44,8	97,1
1:7	27,9	87,0	41,2	89,3	27,8	55,6	39,6	85,6
1:3	24,3	75,6	34,6	74,8	23,3	72,6	32,9	71,0
3:5	23,5	73,1	29,2	63,2	22,4	69,7	28,6	62,0
1:1	21,6	67,3	23,9	51,7	21,8	67,9	23,2	50,2
6								
Blut	33,9	100	40,0	100	22,9	67,7	36,2	90,5
1:7	28,9	85,1	34,3	85,8	22,0	64,9	31,0	77,5
1:3	25,1	74,0	29,4	73,5	21,3	62,9	26,2	65,5
3:5	18,9	55,7	25,2	63,0	18,2	53,7	25,0	62,5
1:1	17,2	50,7	19,7	49,2	17,9	52,7	18,1	45,3
7								
Blut	32,5	100	43,0	98,3	29,4	90,5	43,7	100
1:7	27,3	84,0	37,2	85,0	25,1	77,2	37,9	86,7
1:3	24,9	76,6	32,2	73,6	22,0	67,6	32,4	74,1
3:5	22,0	67,5	26,5	60,6	19,7	60,5	27,3	62,4
1:1	20,8	63,8	25,1	57,5	18,6	57,2	20,4	46,6

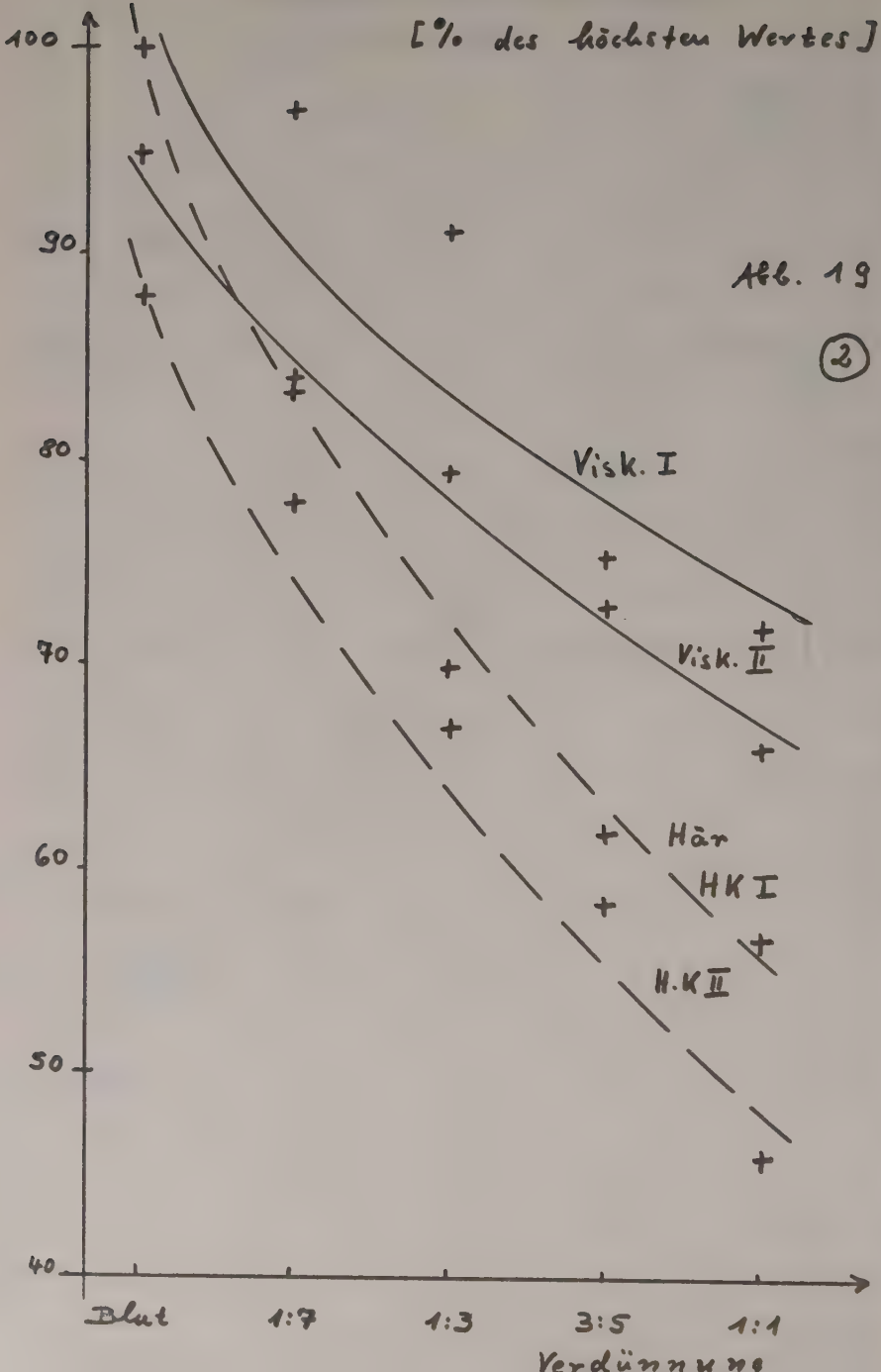
Verdünnungsreihen
=====

Kurve	vor Infusion				nach Infusion			
	Viskosität		Hämatokrit		Viskosität		Hämatokrit	
	V	I	II	I	II	I	I	II
8								
Blut	38,8	100	44,2	97,1	36,3	93,3	45,5	100
1:7	36,8	94,9	38,3	84,2	31,1	80,1	40,0	87,8
1:3	31,7	81,6	31,8	68,8	26,8	69,1	34,0	74,8
3:5	25,4	65,5	30,4	66,8	23,0	59,3	31,0	68,0
1:1					18,4	47,5	24,8	54,5
9								
Blut	32,6	100	37,5	100	22,8	70,0	35,2	93,9
1:7	21,8	66,9	31,9	85,1	21,6	66,2	29,4	78,3
1:3	20,9	64,1	22,2	59,2	19,7	60,4	26,3	70,1
3:5	19,1	58,6	21,5	57,4	17,9	54,9	23,0	61,4
1:1	18,0	55,2	20,8	55,4	15,0	46,0	17,9	47,7
10								
a ⁺	41,5	100	58,3	100	35,3	85,0	53,4	91,5
Blut	34,9	84,0	54,4	93,2	33,0	79,5	52,7	90,2
1:3	30,9	74,5	45,4	78,0	28,9	69,6	39,6	67,9
3:5	26,2	63,0	35,2	60,3	25,8	62,0	33,8	59,0
1:1	20,2	48,7	27,5	47,2	20,4	49,2	28,2	48,4

a⁺ : 1,8 ml Blut + 0,3 ml Erythrozyten



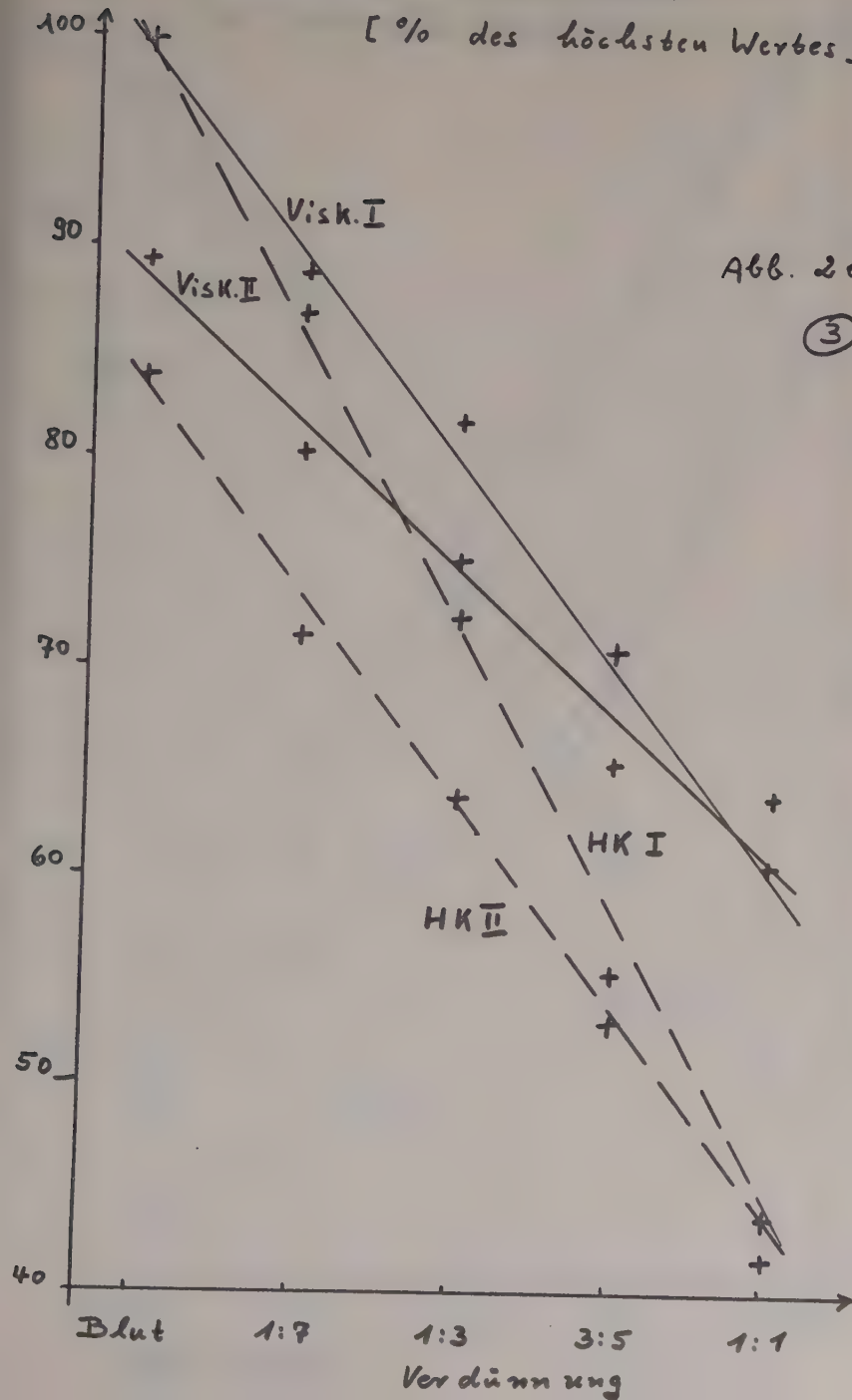
Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]



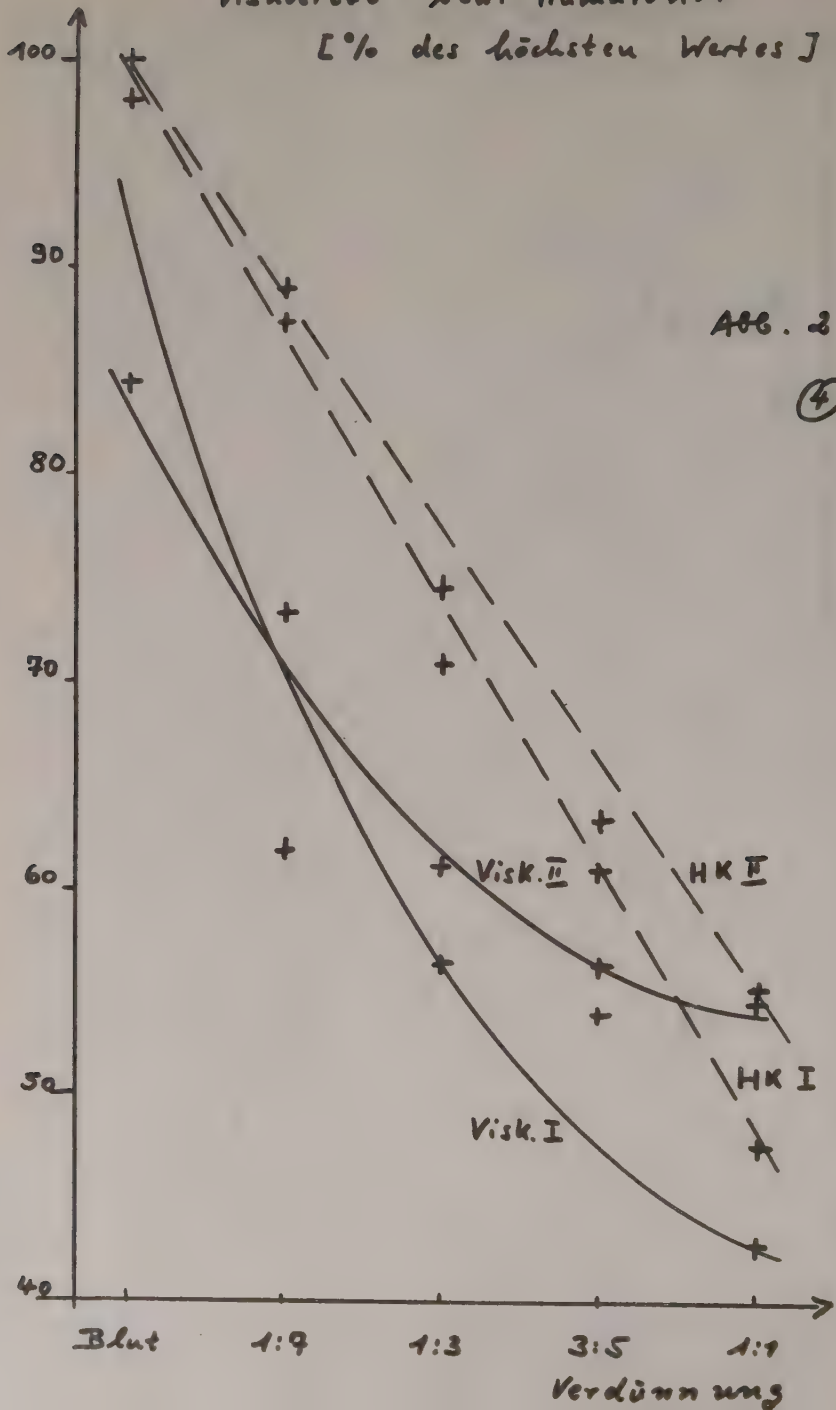
Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]

Abb. 20

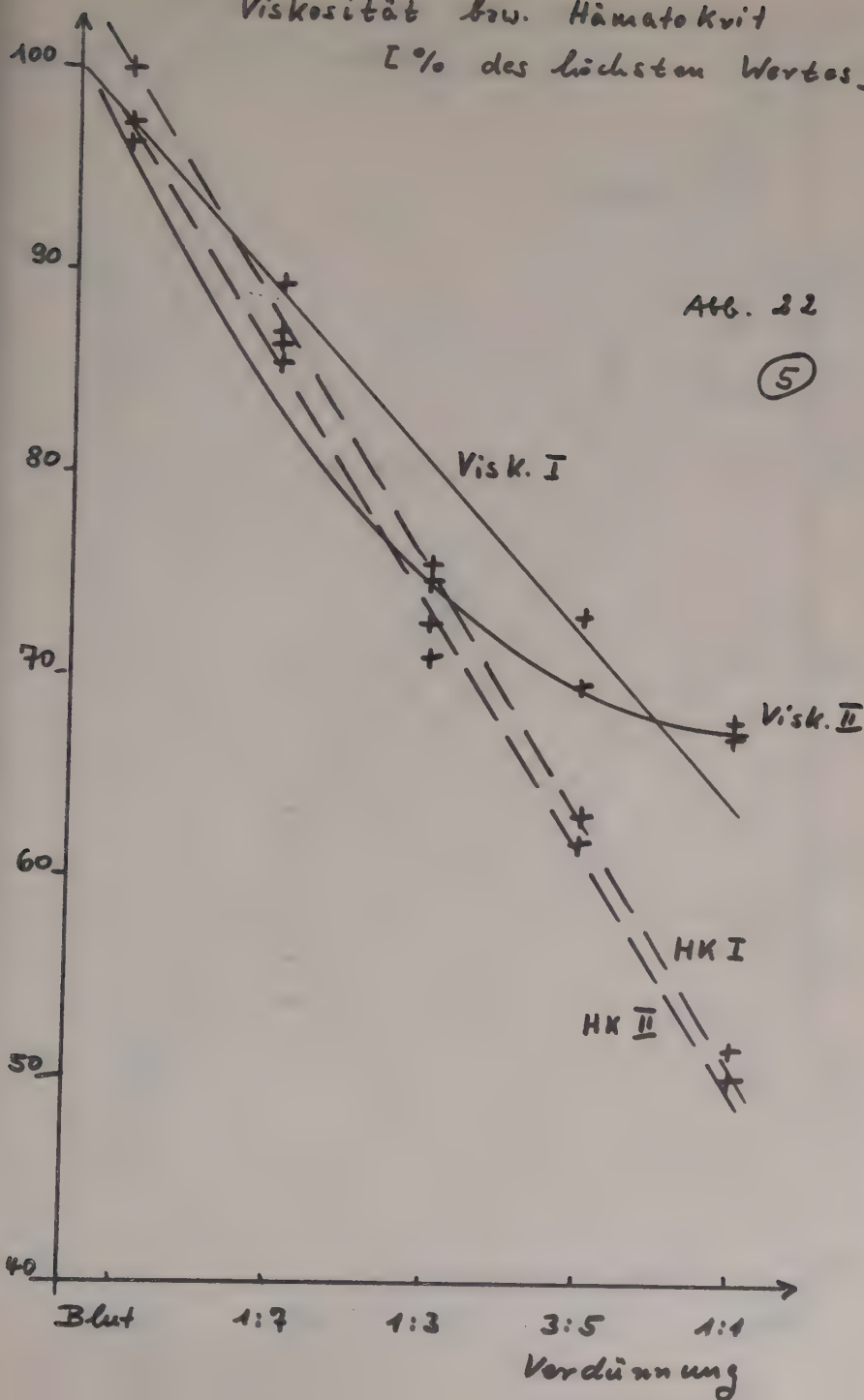
(3)



Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]



Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]



Viskosität bzw. Hämatokrit

[% des höchsten Wertes]

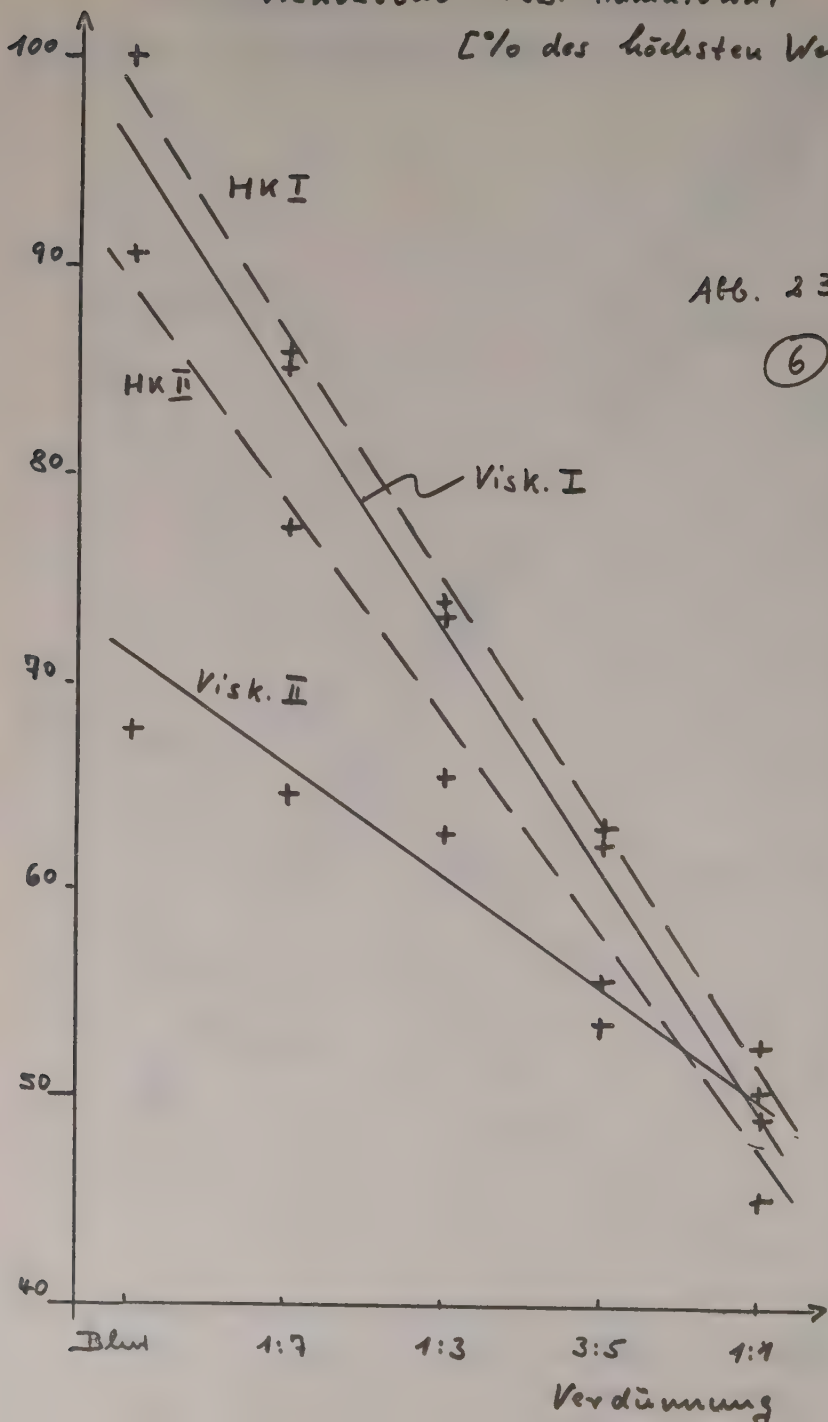
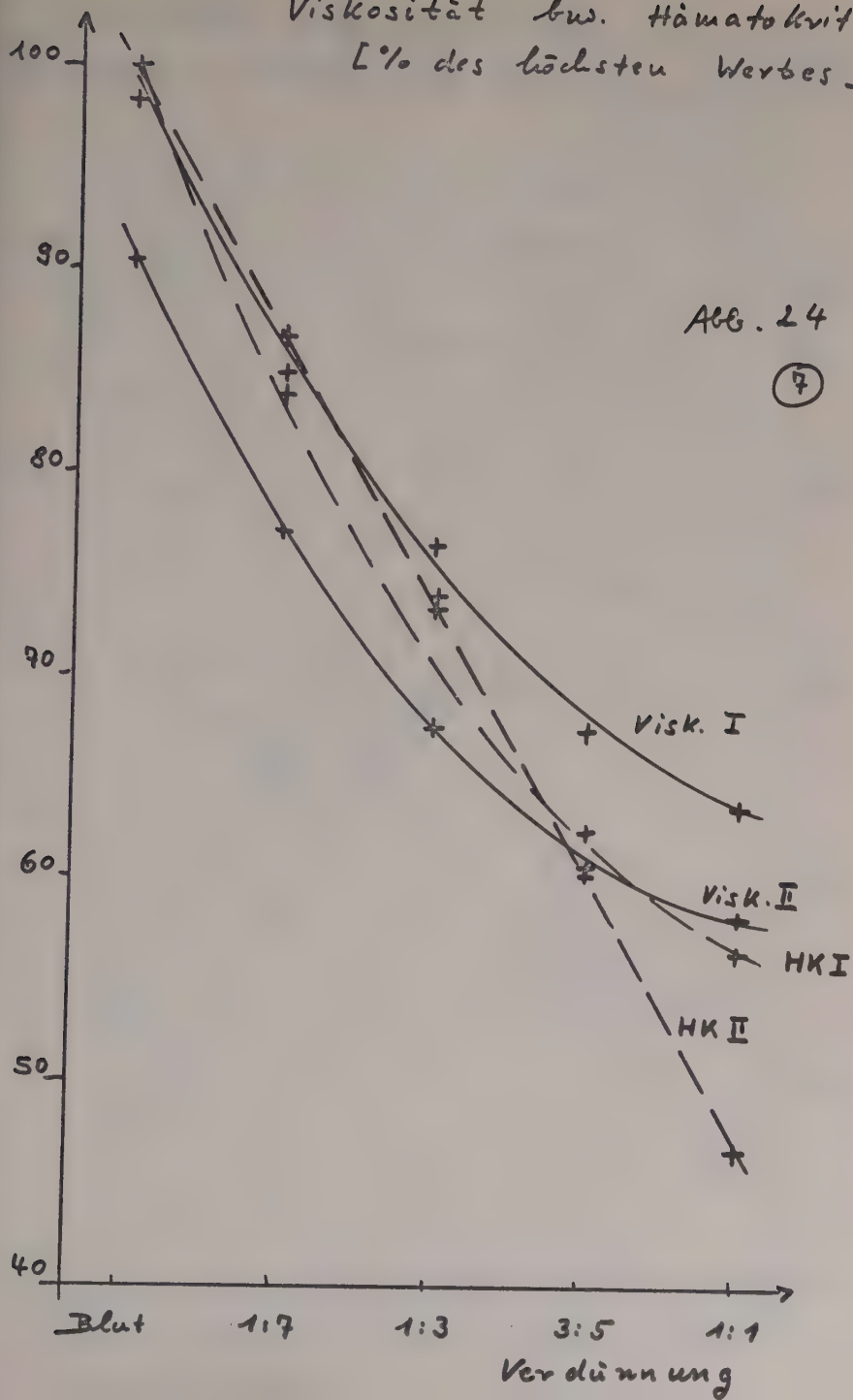


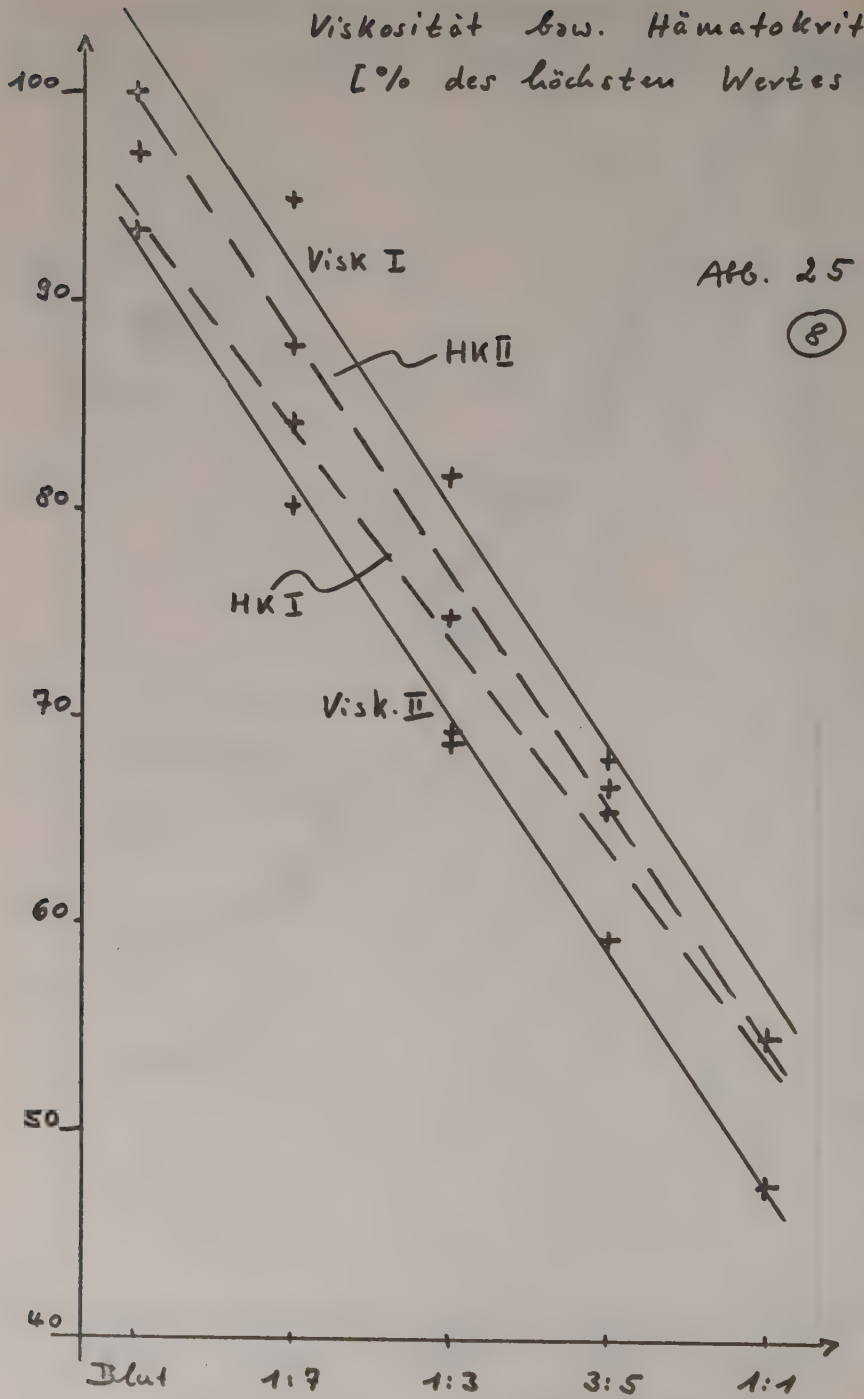
Abb. 23

(6)

Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]



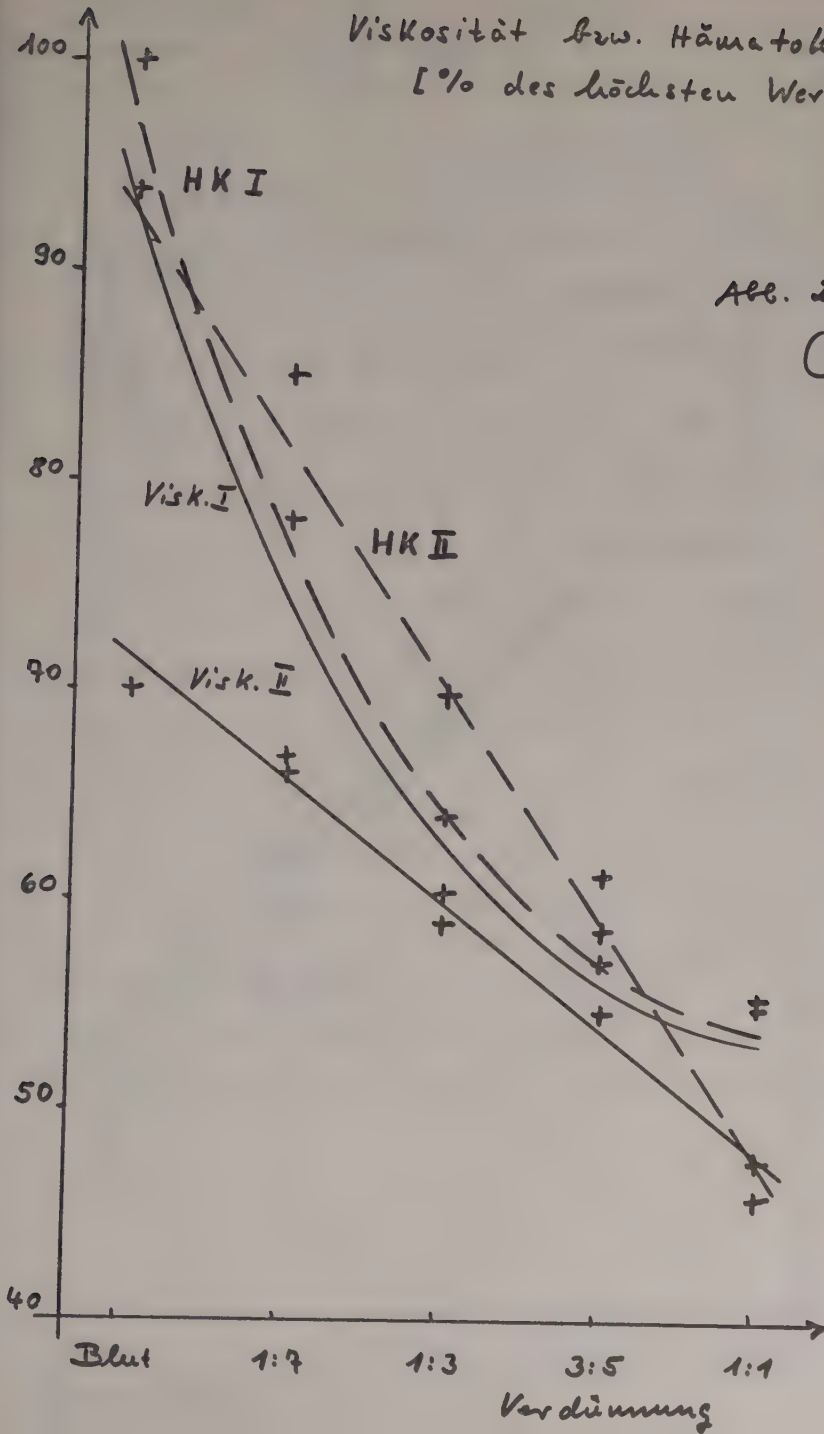
Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]



Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]

Abb. 26

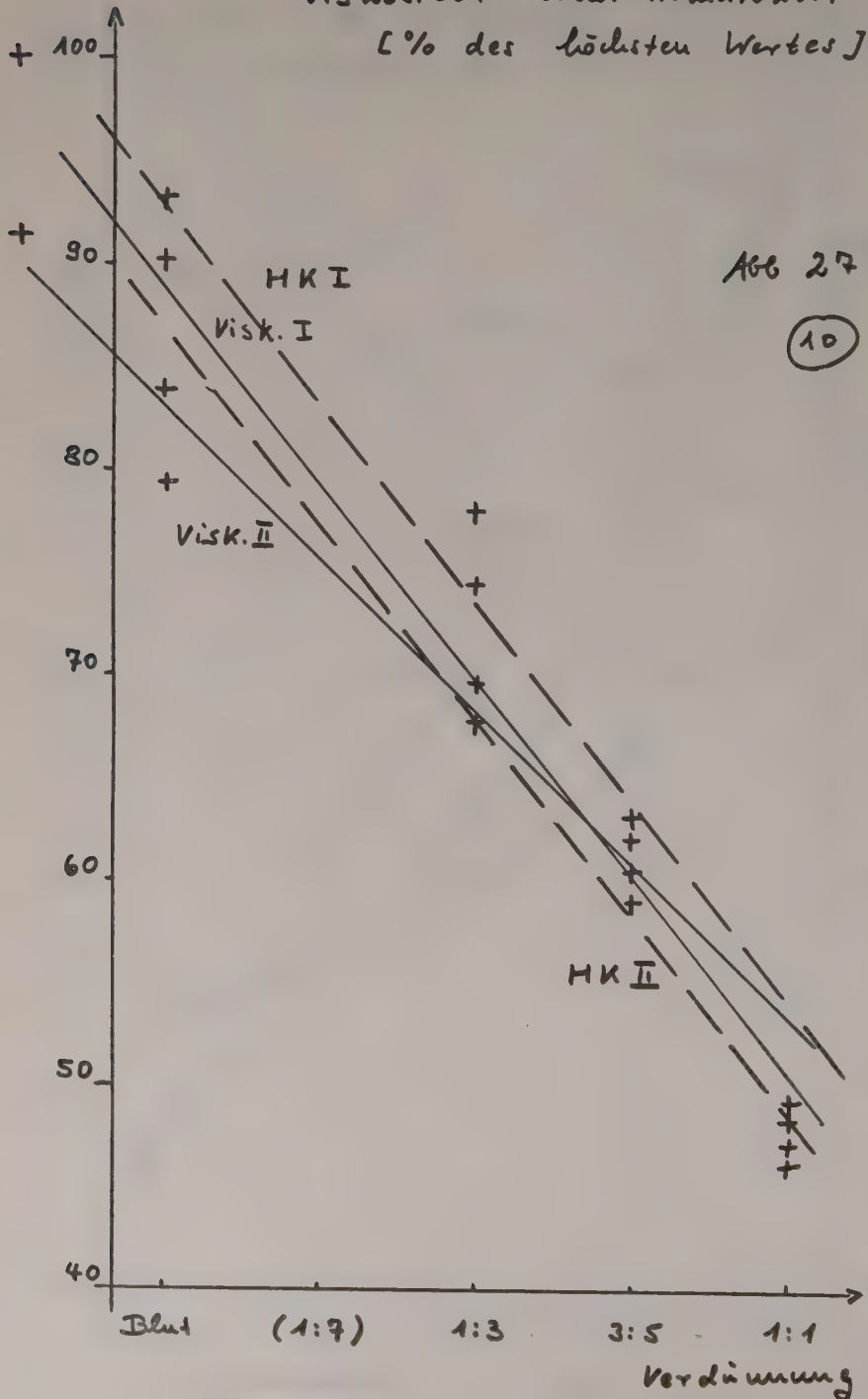
(9)



Viskosität bzw. Hämatokrit
[% des höchsten Wertes]

Abb 27

(10)



3.2.5

Streptase

Im Verlauf von 17 Streptolysebehandlungen wurden regelmäßig die Viskosität und der Hämatokrit kontrolliert und die im Lyseroutinelabor bestimmten Quick- und Fibrinogenwerte festgehalten. Bei 14 dieser Lysen wurde außerdem der Plättchenaggregations- und -adhäsionstest (PAT und PAI) gemacht. Die ersten Werte wurden dabei vor Beginn der Therapie abgenommen, die letzten gewöhnlich einige Stunden bis zu einem Tag nach Beginn der Heparinzufuhr. Die Dosierung der Streptase wurde nach Möglichkeit vom Streptokinaseresistenztest abhängig gemacht und individuell gestaltet. Es ergaben sich aber keine allzu großen Unterschiede. Eine typische Lysedosierung sah etwa so aus: In der ersten halben Stunde wurden 250 000 E Streptokinase in 50 ml physiologischer NaCl-Lösung mit Hilfe einer Motorspritze und über einen Venenkatheder in eine Brachialvene infundiert. Es folgten 1 Mil. E SK in 50 ml NaCl im Laufe von 6 - 8 Stunden, was sich zweimal wiederholte. Daran schloß sich eine Antikoagulantienbehandlung mit zweimaliger Gabe von 10 000 E Liquemin in 50 ml NaCl, infundiert jeweils in ca. 8 Stunden. Die Dauer der Streptasebehandlung lag zwischen $1/2$ und 2 Tagen.

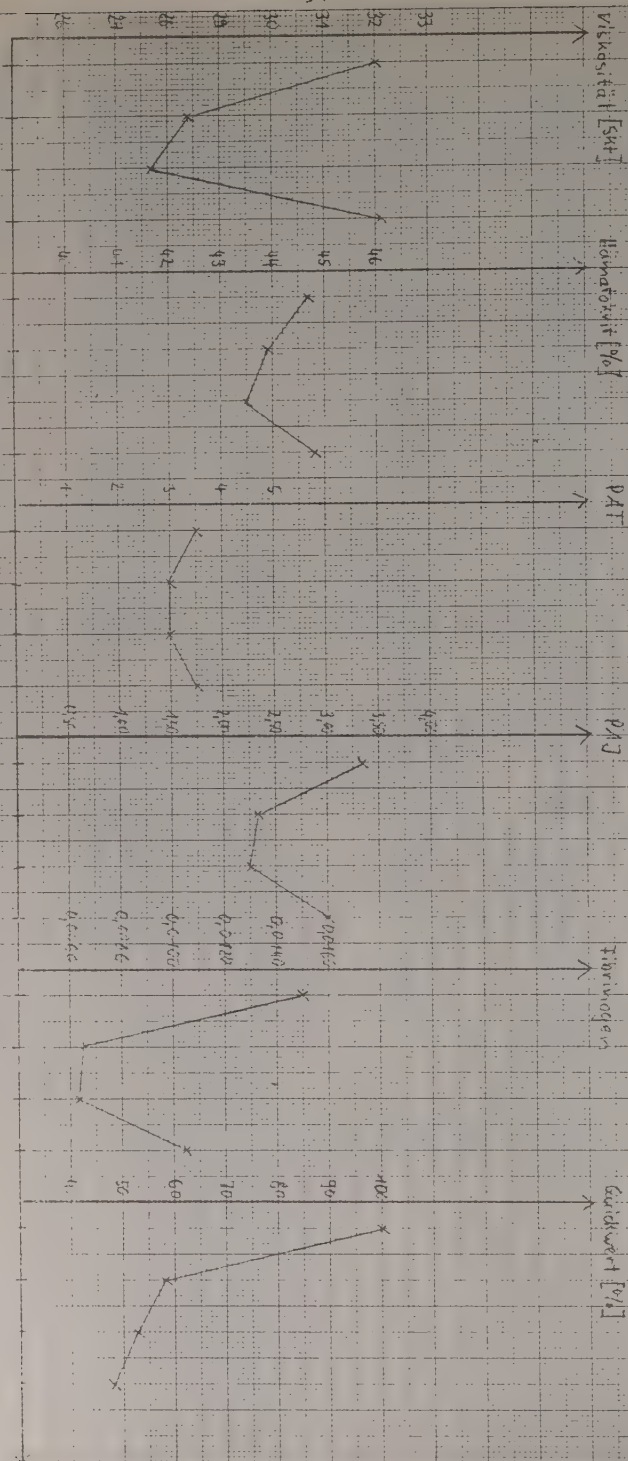
Lysen
=====

Patient	Zeit (h)	Viskos. (Skt.)	Hämat. (%)	PAT	PAI	Fibri- nogen	Quick (%)
1	0	34,3	47,6	2-3	1,54	0,0187	77
	2	33,6	44,3	2-3	0,62	0,0098	
	4	27,8	46,4	3	1,67		
	18	34,7	47,7	5	2,54	0,0084	
	24	31,6	45,6				
	42	29,7	44,5				
nach 4h	Heparin	27,3	43,2	3	1,64	0,0083	37
2	0	24,8	32,8	3	2,82	0,0164	85
	2	21,9	33,1	2-3	1,55		
	18	22,9	33,4		2,23	0,0060	30
nach 3h	Heparin	20,2	31,3	2	1,05	0,0060	
nach 24h	Heparin	20,6	30,9			0,0083	27
3	0	29,7	40,3	2-3	4,10	0,0148	90
	18	29,3	39,9		2,50	0,0040	46
	26	30,7	40,4				
	42	28,5	39,2	2	4,30		
nach 10 h	Heparin	30,6	39,9	1	2,50	0,0045	53
4	0	34,6	45,6	3	1,60	0,0125	95
	2	31,2	43,8	2-3	0,70	0,0053	
	18	31,8	43,9	2	1,00	0,0055	31
	42	35,0	45,7			0,0060	30

Patient	Zeit (h)	Viskos. (Skt.)	Hämat. (%)	PAT	PAI	Fibri- nogen	Quick (%)
5	0	28,1	42,6	1	1,63	0,0158	96
	2	26,0	41,1	1	1,22	0,0068	
	18	26,1	40,5	1	1,48		
nach 5h Heparin		24,2	39,1	1-2	1,55	0,0075	24
6	0	42,3	49,9	3	3,90	0,0158	91
	2	34,7	45,2	2	3,40	0,0047	31
nach 6h Heparin		37,3	45,8	2-3	3,90	0,0067	36
7	0	29,6	38,2	1	5,10	0,0083	100
	2	29,7	38,2	1-2	3,90	0,0041	53
nach 5h Heparin		30,0	39,0	1-2	2,70	0,0052	48
8	0	34,9	50,8	1-2	1,90	0,0160	108
	2	29,4	47,8	1	0,96		
	20	32,6	46,7	1-2	1,96	0,0030	
nach 17h Heparin		28,8	45,6	1	0,99	0,0054	47
9	0	38,7	51,8	4	1,50	0,0176	65
	2	32,9	49,8	4	2,00	0,0092	
	4	34,0	51,7				95
	18	34,3	49,4	3-4	1,20		
	26	34,7	49,4	1-2	1,00		
nach 3h Heparin		33,6	49,4	2	2,50	0,0100	39
0	0	37,2	48,3	4-5	3,80	0,0168	73
	2	28,7	44,4	4	2,20		
nach 12 h Heparin		34,2	46,0	4-5	3,28	0,0088	37

Patient	Zeit (h)	Viskos. (Skt.)	Hämat. (%)	PAT	PAI	Fibri- nogen	Quick (%)
11	0	49,7	52,3	5	3,50	0,0088	81
	2	40,6	48,0		0,85		58
	18	43,1	49,9	5	0,84	0,0046	
	nach 16 h Heparin	46,5	50,0	4-5	0,65	0,0047	22
12	0	22,8	36,1	1	3,70	0,0164	69
	2	21,7	34,3	1-2	2,30	0,0084	
	18	26,0	38,5	4	3,80		38
	25	24,6	37,2		1,16		
	nach 6 h Heparin	25,1	39,0	3-4	4,20	0,0065	29
13	0	36,7	55,0	2	1,30	0,0100	56
	2	29,0	46,0		0,38	0,0055	
	nach 3 h Heparin	33,1	52,0	2	1,76	0,0070	36
14	0	32,0	44,7	3-4	3,35	0,0150	100
	2	28,4	43,9	3	2,34	0,0060	58
	18	27,7	43,5	3	2,28	0,0064	53
	nach 24 h Heparin	32,1	44,8	3-4	3,00	0,0105	48

Patient	Zeit (h)	Viskos. (Skt.)	Hämat. (%)	PAT	PAI	Fibri- nogen	Quick (%)
15	0	38,5	46,9			0,0160	101
	2	34,5	43,9				
	18	38,0	46,5			0,0030	30
	25	36,5	46,0				
	42	33,4	45,3				29
	48	32,4	45,0			0,0034	26
nach 24 h Heparin		31,7	44,0			0,0040	18
16	0	43,5	50,0			0,0120	100
	25	42,0	48,2			0,0028	29
nach 72 h Heparin		37,2	47,0				34
nach 96 h Heparin		42,5	48,3				28
17	0	36,5	46,3			0,0213	75
	2	28,2	42,7			0,0040	
	24	28,7	46,1			0,0065	
nach 24 h Heparin		29,5	46,1			0,0066	21



4. Diskussion der Ergebnisse

4.1 Vergleich von Laevadosin, Rheomacrodex und BL 191 in Bezug auf Viskositäts- und Hämatokritänderung

Zwei Medikamente, deren positive Wirkung auf Mikro - zirkulation und Durchblutung längst bekannt ist, wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Blutviskosität und dem Hämatokrit geprüft: Laevadosin und Rheomacrodex. Beide finden bereits seit längerer Zeit in der konser - vativen Therapie von Durchblutungsstörungen Anwendung.

Unter der Wirkung der Laevadosininfusionen konnte im allgemeinen schon, nach dem $\frac{3}{4}$ der Dosis infundiert waren, ein Abfall der Viskosität festgestellt werden. Die $\overset{e}{S}$ nkung betrug bei drei Patienten zwischen 4 und 8 Skalenteilen, bei zwei Patienten zwischen 2 und 3 Skt., bei zwei Patienten lag sie im Bereich der Fehlergrenze und bei einem Patienten trat eine Steigerung auf.

10 Minuten nach Beendigung der Infusion hatte die Vis - kosität gewöhnlich den Ausgangswert nahezu wieder er - reicht. (Abb.10). Bei wiederholten Infusionen an einem Patienten differierten die Viskositätsreaktionen teil - weise um einige Skalenteile. Im Laufe der Behandlung resultierte keine Senkung der Ausgangsviskositäten.

Der gleichzeitig gemessene Hämatokrit zeigte nur eine geringfügige Senkung, die meistens unter einem Prozent lag. Nach der Infusion wurde zum Teil eine weitere Senkung, zum Teil eine Annäherung an den Ausgangswert beobachtet.

Die Werte lagen jedoch im Bereich der physiologischer -
weise im Laufe des Tages auftretenden Hämatokrit -
änderungen, wie später durch Lehrwertversuche bewiesen
werden konnte. Im Gegensatz zur Rheomacrodexinfusion
beruht hier die Senkung der Viskosität nicht auf einer
Verminderung des Hämatokrit, sondern auf dem Eingriff
des Laevadosins in den Mechanismus der Plättchen -
aggregation und -adhäsion (Packham et al.; 22; Born
et al., 23). Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit
den Untersuchungen von Hess (21, 1) überein.

Die Rheomacrodexinfusionen bewirken eine starke
Senkung der Blutviskosität, die bei fünf der Patienten
mehr als 4 Skalenteile ausmachte. Die Messung 1/4
Stunde nach Infusionsbeginn ergab bei der Hälfte der
Patienten bereits einen ausgeprägten Viskositätsabfall;
der Endwert war hier schon fast erreicht. Bei der
anderen Hälfte der Patienten sank die Viskosität lang -
samer. 1/4 Stunde nach Infusionsende konnte eine weit -
gehende Annäherung an den Ausgangswert festgestellt
werden (Abb. 11). Eine anhaltende Senkung der Grund -
viskositäten durch wiederholte Infusionen war nicht
möglich. Der Hämatokrit sank im Verlauf der Rheo -
macrodexinfusionen bei allen Patienten um mehr als 3%.
Auch hier konnte teilweise gleich zu Beginn ein starker
Abfall, sowie ein schneller Anstieg nach Infusionsende
registriert werden. Hämatokrit und Viskosität zeigten
zum größten Teil ein fast paralleles Verhalten. So liegt

die Vermutung nahe, die Hämatokritsenkung könne die einzige Ursache der Viskositätssenkung unter Rheo - macrodexeinfluß sein, wie Replogé et al. (29) zu beweisen versuchten. Eingehendere Untersuchungen zu diesem Thema wurden von Jauch (44) gemacht.

Im Gegensatz zu Laevadosin und Rheomacrodex war die Wirkung des neuen Medikaments BL 191 auf die Blutviskosität und dem Hämatokrit noch unbekannt.

Unter den Infusionen mit einer Dosis von 3 mg BL 191 pro Kilogramm Körpergewicht konnte ein deutlicher Viskositätsabfall verzeichnet werden. Bei neun Patienten sank die Viskosität zwischen 4 und 9 Skt., bei drei Patienten zwischen 3 und 4 Skt., bei drei Patienten zwischen einem und zwei Skalenteilen. Selbst eine Stunde nach Beendigung der Infusion lag in fast allen Fällen die Viskosität noch unter dem Ausgangswert (Abb.12). Bei wiederholter Behandlung zeigte sich, daß die Viskosität nicht immer gleich stark abnahm. Besonders wertvoll für die Untersuchungen waren Patienten mit einer möglichst hohen Ausgangsviskosität, die nicht mit anderen gefäßwirksamen Infusionspräparaten vorbehandelt worden waren (die Patienten 1, 2, 8 - 13, 15). Bei täglicher Messung konnte festgestellt werden, daß die Ausgangsviskosität kontinuierlich abnahm (Abb.13). Dabei trat zum Teil das Phänomen auf, daß der Ausgangswert niedriger lag als der eine Stunde nach Infusionsende gemessene Wert des vorhergehenden Tages. Wurde die

Behandlung einige Tage fortgesetzt, so wurde die Viskositätsabnahme, die durch eine Infusion erzielt werden konnte, immer geringer, bis sich die Viskosität schließlich auf einen niederen Wert einpendelte und nicht mehr weiter senken ließ (Abb.29). Das Verhalten des Hämatokrits ähnelte dem der Viskosität sehr stark, und zwar in gleicher Weise, wie bei den Rheomacrodex - infusionen. Die Senkung des Hämatokrits lag bei den meisten Patienten anfangs über 3 %. Auch hier war eine Stunde nach Infusion größtenteils der Ausgangs - wert noch nicht wieder erreicht.

Unter dem Einfluß der um die Hälfte geringeren BL 191 - Dosis von 1,5 mg/kg G wurde ebenfalls eine Senkung der Viskosität gefunden, die jedoch nicht so ausgeprägt war, wie bei der höheren Dosierung. Bei einem Patienten fiel sie um 5 bis 7 Skt. ab, bei sechs Patienten zwischen 1,5 und 4 Skt., bei einem Patienten nicht über den Bereich der Fehlergrenze, und bei zwei Patienten wurde keine Senkung erzielt. Ein Patient, bei dem sich kein Effekt zeigte, wurde anschließend mit der Dosis von 3 mg BL 191/kg G behandelt, wobei die Viskosität um 1,7 Skt., der Hämatokrit um 2,6 % sank. Eine Stunde nach den Infusionen lag die Viskosität noch unter dem Ausgangswert. Die Ausgangsviskosität des 2. Tages war meist etwas tiefer, als die des 1. Tages. Die Senkung des Hämatokrits betrug bei fünf Patienten mehr als 3 %, bei drei Patienten unter 3 %, bei zwei Patienten 0 %. (Abb. 14).

Infusions-Wert $[g/l]$

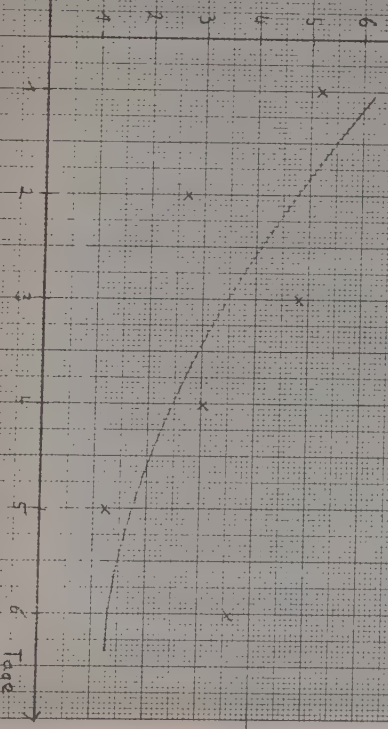
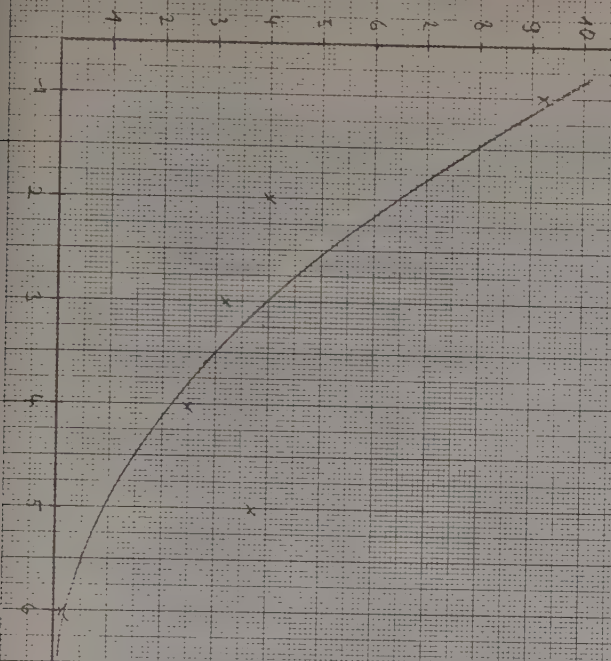
1. Es hat die Sedimentationseigenschaft von Kristall und Hauptbestandteil im Verlauf einer Behandlung mit Elektrolytinfusionen der Phase 3 und 4.

gezeichnet nach Patient Nr. 1

Hauptbestandteil $[g/l]$

Bedingungen:

1. Bei der Behandlung sind Kristall und Elektrolyt relativ hoch.
2. Der Patient wurde mit 900 ml Wirkstoffen Infusionspräparaten versorgt.
3. Tägliche Infusionen



Damit man eine eventuelle Beteiligung der Träger - substanz Laevulose an den Effekten ausschließen konnte, wurde das Verhalten von Viskosität und Hämatokrit unter der Wirkung von Laevuloseinfusionen ohne weitere gefäßwirksame Substanz getestet (Abb. 15). Es ergab sich bei acht Patienten ein leichter Viskositätsanstieg, der aber bei sieben Patienten im Bereich der Fehlergrenze lag, bei einem Patienten eine Senkung von 1,8 Skt. und bei einem Patienten keine Änderung. Der Hämatokrit sank bei acht Patienten leicht, davon bei fünf Patienten nicht über die Fehlergrenze; bei zwei Patienten stieg er an, jedoch ebenfalls nicht über die Fehlergrenze.

Bei der oralen Gabe von BL 191 in Drageeform lagen die Verhältnisse nicht so klar wie bei den Infusionen. Es traten größere Unterschiede in der Reaktion der Viskosität auf. Am Vormittag zeigte sich bei sieben Patienten eine Senkung, davon bei drei Patienten über 6 Skt., bei 2 Patienten zwischen 1 und 4 Skt., bei zwei Patienten im Fehlergrenzenbereich. Bei zwei Patienten wurde keine Änderung gefunden, bei einem Patienten ein Anstieg um 1,6 Skt.. Am Nachmittag hatten sieben Patienten einen Viskositätsabfall: vier Patienten zwischen 1 und 3,5 Skt., drei Patienten zwischen 4 und 10 Skt.. Ein Patient zeigte keine Änderung, zwei eine Steigung über 4 Skt.. Dabei waren die Vormittags- und Nachmittagsergebnisse beim einzelnen Patienten teilweise recht unterschiedlich. Der Hämatokrit sank vor - mittags bei sechs Patienten leicht ab, davon nur bei zwei Patienten etwas über die Fehlergrenze. Bei einem

Patienten änderte er sich nicht; bei drei Patienten stieg er an, davon bei zwei nicht über die Fehlergrenze.

Nachmittags trat bei fünf Patienten eine Steigung auf, die bei zwei Patienten im Bereich der Fehlergrenze lag. Bei vier Patienten sank er zwischen 1,5 und 2 %, bei einem Patienten nicht über die Fehlergrenze (Abb.16).

Anschließend wurden die physiologischen Schwankungen der Viskosität und des Hämatokrit im Laufe des Tages kontrolliert (Abb.17). Bei den Viskositätsmessungen wurden nur 5 Änderungen beobachtet, die den Fehler - grenzenbereich überschritten: am Vormittag eine Senkung von 1,2 Skt. und eine Steigung von 1,7 Skt.; am Nach - mittag 2 Senkungen zwischen 1 und 2 Skt. und eine Steigung von 1,5 Skt.. Die Hämatokritschwankungen lagen ebenfalls zum größten Teil im Bereich der Fehler - grenze. Nur vormittags wurden 2 Senkungen zwischen 1 und 2 Skt. gefunden, sowie ein Anstieg um 1,5 Skt..

Zusammenfassend läßt sich sagen: der positive Einfluß des BL 191 auf die Blutviskosität ist offensichtlich. Er kann-besonders bei Infusionen der höheren Dosis von 3 mg pro kg G - durchaus mit der Wirkung der Medikamente Laevadosin und Rheomacrodex verglichen werden. Im Gegensatz zu diesen Medikamenten ist es aber möglich, durch BL 191 - Infusionen eine anhaltende Senkung der Viskosität zu erzielen. Auch durch BL 191-Dragees kann eine Viskositätssenkung induziert werden. Tritt hier die Wirkung auch nicht so klar zutage, wie bei den Infusionsbehandlungen, so zeigt sich bei Ver - gleich mit den Leerwertversuchen über die physiologischen

Viskositätsschwankungen doch ein deutlicher Effekt. Diese Ergebnisse passen gut in das Bild, das man sich durch Untersuchungen der durchblutungsfördernden Wirkung des BL 191 bereits gemacht hat (31). Rein subjektiv konnte auch im Lauf der vorliegenden Versuche bei einem Teil der Patienten eine spürbare Besserung der Durchblutung festgestellt werden (Abnahme des Ruheschmerzes, Nachlassen der Blaufärbung der Füße, Zunahme der Hauttemperatur).

Überraschend war, daß die BL 191 - Infusionen einen Hämatokritabfall verursachten, der der Viskositätssenkung fast parallel lief. Die Verhältnisse waren hier in etwa die gleichen wie bei Rheomacrodex. Ein wesentlicher Faktor für die Änderung der Viskosität durch BL 191 muß also der Hämatokrit sein. Bei Prüfung der Dragee - Wirkung stellte sich aber heraus, daß mit einer deutlichen Senkung der Viskosität nur eine geringe Hämatokritschwankung einherging. Daraus kann man zweierlei entnehmen: Erstens wird der Hämatokrit nur durch BL 191 - Infusionen beeinflusst, zweitens muß offenbar bei der Senkung der Viskosität noch ein anderer Faktor mit im Spiel sein. Dieser Faktor wurde in einer Änderung der Plättchenaggregations- und -adhäsionsbereitschaft vermutet.

4.2 Viskosität - Hämatokrit - Beziehungen unter der Wirkung von BL 191

Zehn Verdünnungsreihen vor und nach BL 191 - Infusionen sollten weiteren Aufschluß darüber liefern,

in wie weit die Senkung der Viskosität durch BL 191 vom Hämatokrit abhängig ist. Es ergab sich bei den Kurven der Diagramme 1 bis 5 und 10 für Viskosität und Hämatokrit eine ungefähr parallele Abnahme. Die Kurven der Diagramme 6 - 9 zeigen dagegen verschiedenes Verhalten: Entweder nimmt die Viskosität viel stärker ab, als der Hämatokrit, oder sie nimmt ab, während der Hämatokrit steigt. Es ist zu überlegen, ob man daraus (immerhin nur 40 % der untersuchten Fälle) auf die Mitwirkung anderer Faktoren bei der Senkung der Viskosität schließen kann.

4.3 Betrachtung des PAT bei Gabe von BL 191

BL 191 greift über die Hemmung der Phosphodiesterase in das Adenylcyclase - System ein (31). So kann es möglicherweise, ähnlich den Adenylverbindungen, die Aggregationsneigung der Thrombozyten beeinflussen. Das aber wäre ein Mechanismus zur Änderung der Blutviskosität.

Bei zehn Patienten, die eine Infusion mit der BL 191 - Dosis von 3 mg pro kg G erhielten, wurde der Plättchenaggregationstest gemacht. Dabei zeigte sich bei sieben Patienten nach Infusionsende eine Abnahme um 1/2 bis 1 Stufe. Eine Stunde nach der Infusion war meistens der Ausgangswert wieder erreicht. Wurde die Infusion wiederholt, so kam der Effekt beim einzelnen Patienten nicht an allen Tagen zustande. Bei einem Patienten trat er allerdings von 5 Messungen viermal auf, bei einem anderen von 4 Messungen dreimal. Bei drei Patienten

konnte keine Senkung des PAT , bzw. sogar ein Ansteigen nach der Infusion beobachtet werden. Die Infusionsdosis von 1,5 mg BL 191 pro kg G wurde bezüglich des PAT an zwei Patienten getestet. Hier konnte bei einem Patienten eine einmalige Senkung, bei dem anderen keinerlei Senkung festgestellt werden.

Diese Ergebnisse machen eine Beteiligung der Thrombozyten an der Senkung der Viskosität durch BL 191 durchaus plausibel, zumal die Bestimmungsmethode nicht allzu empfindlich ist.

4.4 Betrachtung von Viskosität - und Hämatokrit - änderungen, sowie von Änderungen des PAT, PAI und des Fibrinogens während der Streptolyse.

Bei den Streptasebehandlungen läßt sich im großen und ganzen für das Verhalten der gemessenen Faktoren ein Schema aufstellen, wobei jedoch Abweichungen des einen oder anderen Wertes in Kauf genommen werden müssen. Es war relativ selten der Fall, daß bei einer Lyse alle diese gemessenen Werte in das Schema paßten. Eines aber hatten alle Lysebehandlungen gemeinsam: Unter dem Einfluß der initialen hohen Streptokinasedosis sank die Blutviskosität um mehrere Skt.. Bei der Messung 2 Stunden nach Lysebeginn wurden Viskositätsverminderungen bis zu 9 Skt. gefunden. Parallel dazu sanken Hämatokrit (zum Teil über 3 %), Fibrinogenspiegel, Quickwert (=Thromboplastinzeit), PAT und PAI. Diese Effekte sind durch die anfängliche starke

Plasminämie und die auftretenden Fibrinogenspalt - produkte zu erklären. (Abb.28). Bei einigen Patienten war am Morgen des folgenden Tages die Viskosität und mit ihr der Hämatokrit wieder etwas angestiegen; bei anderen nahm der Anstieg, der offenbar durch die Erschöpfung des Plasminogens bedingt war, längere Zeit in Anspruch. Es kam auch vor, daß Viskosität und Hämatokrit am Morgen nach Lysebeginn noch weiter gesunken waren. Unter der Antikoagulierung mit Liquemin stellte sich die Viskosität auf einen Wert ein, der über dem 2 Stunden nach Lysebeginn gemessenen Wert, jedoch bei $\frac{3}{4}$ der Patienten deutlich unter dem Ausgangswert lag. Im allgemeinen stimmten die Ergebnisse der Hämatokrit-, PAT-, PAI- und Fibrinogen - bestimmung mit denen der Viskositätsmessung überein. Der Quickwert nahm im Verlauf der Therapie kontinuierlich ab.

5. Zusammenfassung

Der Einfluß von intravenösen BL 191 - Infusionen der Dosis 3 mg pro kg G und 1,5 mg pro kg G auf das Verhalten der Blutviskosität und des Hämatokrits wurde untersucht. Es ergab sich bei beiden Parametern eine deutliche Senkung während der Infusion, danach ein langsamer Anstieg. Ähnliche Viskositätsschwankungen wurden im Lauf von intra-arteriellen Laevadosin- und intravenösen Rheomacrodexinfusion gemessen.

Die Änderungen des Hämatokrits unter der Wirkung von BL 191 sind mit denen vergleichbar, die durch Rheo - macrodex hervorgerufen wurden.

Eine Kontrolle durch Leerwertversuche mit Laevulose bewies, daß die Effekte allein durch BL 191 entstanden. Ferner wurden die physiologischen Viskositäts- und Hämatokritschwankungen im Verlauf des Tages beobachtet.

Die Prüfung der Wirkung von BL 191 - Dragees ergab eine Senkung der Viskosität, während die Hämatokritschwankungen im Bereich der Fehlergrenze bzw. der physiologischen Schwankungen lag.

Verdünnungsreihen mit BL 191 zeigten zu 60 % ein paralleles Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit.

Die PAT-Kontrolle bei BL 191 - Infusionen brachte bei dem größeren Teil der Patienten eine Abnahme der Thrombozytenagglutinationsbereitschaft zum Vorschein.

Messungen bei Streptasebehandlungen ergaben im allgemeinen ein ähnliches Verhalten von Viskosität, Hämatokrit, PAT, PAI und Fibrinogenspiegel. Größtenteils wurde unter dem Einfluß der initialen hohen SK - Dosierung ein plasminämiebedingtes, schnelles Absinken, nach Erschöpfung des Plasminogens ein Anstieg beobachtet.

6. L I T E R A T U R

1. H. Hess, Neue Überlegungen zur Physiopathologie
obliterierender Angiopathien, Fortschritte
d.Med.,1 Nr. 20/21
2. R. Köhlrausch, Prakt.Physik, Bd.1, Teubner,
Stuttgart, 1962
3. Solutions to sticky problems, Mitteilung d. Herst.-
Firma d. Brookfield - Viskosimeters
4. L. Dintenfass, Fluidity of the Erythrocyte a. its
Role in Physiology a. Pathology of
Circulation, Haematologia 2, 19 (1968)
5. R. Fahraeus u. T. Lindquist, Viscosity of Blood
in Narrow Capillary Tubes, Am.J. Physiol.
96, 562, (1931)
6. R. Fahraeus, Zellgehalt u. Strömungswiderstand in
versch. Abschnitten d. Gefäßsystems,
Dtsch. Med. Wschr. 86, 2266, (1961)
7. A. Karnis u. H.L. Goldsmith, Axial Migration of
Particles in Poiseuille Flow, Nature
(London) 200, 159, (1963)

8. Ch. Vogtmann, et al., Strömungsverhalten u.
Scheinviskosität von heparinisiertem
menschlichem Blut u. Zitratblut in Glas -
kapillaren mittlerer Weite, Acta Biol.
Med. Germ. Bd. 18, (1967)
9. E. Hatschek, Die Viskosität von Blutkörperchen -
Suspensionen, Kolloid. Z. 163 (1920)
10. L. Dintenfass, Viscosity of Pigment Suspensions
a. the Hydrodynamic Volume of the
Dispersed Phase, Chem.Ind.(London) (1957),560
11. L. Roscoe, The Viscosity of Suspensions of
Rigid Particles, Brit. J. Appl.
Physiol. 3, 267, (1952)
12. W.G. Schenk jr. et al. Blood Viscosity as a
Determinant of Regional Blood Flow, Arch.
of Surgery, Vol. 89 Nov. 1964, 783
13. R. Wells und E. Merrill, Influence of Flow
Properties of Blood upon Viscosity -
Haematocrit Relationship, J. of Clinical
Investigation, Vol.41, No.8 1962
14. L. Dintenfass, Considerations of the Internal
Viscosity of Red Cells and its Effect on the
Viscosity of the Whole Blood, Angiology,
Vol. 13, No. 8 1962

15. L. Roka, Physiologische Wechselwirkung zwischen
Gefäßinhalt u. Gefäßwand, Dtsch. Med.
J. 18, 349, (1967)
16. A.M. Ehrly et al., Aggregation und Desaggregation
von Erythrozyten, Acta. Haemat. (Basel) (1966)
17. R. Wells, Rheology of Blood in Low Flow States,
Shock and Hypotension, Grune and Stratton,
New York (1965)
18. M.B. Zucker et al., Reversible Alterations in
Platelet Morphology Produced by Anti -
coagulants and Cold, Blood 9, 602, (1954)
19. K. Breddin, Die Thrombozytenfunktion bei
hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen
und Gefäßkrankheiten, Schattauer,
Stuttgart, (1968)
20. H. Hensel et al., Die Muskel- und Hautdurch -
blutung des Menschen bei Einwirkung
vasoaktiver Substanzen, Zschr. Kreislauf-
forsch. 43, 756, (1954)
21. H. Hess, Zur Behandlung peripherer organischer
Durchblutungsstörungen, Med.Klinik
51, 1031, (1956)

22. M.A. Packham et al., Effect of Adenine
Compounds on Platelet Aggregation,
Am. J. of Physiol. Vol. 217, No.4 Oct.1969
23. G. Born et al., The Aggregation of Blood
Particles, J. Physiol. 168, (1963,
178 - 195
24. S. Jørgensen, Breakdown of Adenine and Hypo -
xanthine Nucleotides and Nucleo -
sides in Human Plasma, Acta Pharm. Tox.
Kbh. 12, (1956), 294 - 302
25. A. Thorsen et al., Aggregation, Sedimentation and
Intravascular Sludging of Erythrocytes,
Acta Chir. Scand. Suppl. 154, 1 (1950)
26. L.E. Gelin, Rheomacrodex, a New Dextran Solution
for Rheological Treatment of Impaired
Capillary Flow Acta. Chir. Scand.
122, 294, (1961)
27. G. Kuschinsky und H. Lüllmann, Kurzes Lehrbuch
der Pharmakologie, Thieme Verlag Stuttgsrt,
(1972)
28. A. Baue, Recent Developments in the Study and
Treatment of Shock, Surgery, Gynecol.
a. Obstetrics, Oct. 1968, 849

29. R.L. Replogle et al., Studies in the Hemodynamic Importance of Blood Viscosity, J. of Thoracic a. Cardiovascular Surgery, Vol. 50, No.5 Nov. 1965, 658
30. A. Bollinger, Durchblutungsmessungen in der klinischen Angiologie, H. Huber Verlag Stuttgart, (1969)
31. Mitteilung der Albert - Roussel Pharma GmbH.
32. H. Hess und N. Goossens, Behandlung rezidivierender Embolien in Extremitätenarterien mit Streptokinase und Urokinase, Fortschr. d. Medizin 84, 296, (1966)
33. G. Schwick, R. Gottlob, A. Amery, Cl.A. Bouvier, R. Schmutzler, R. Marx, H. Poliwoda, V. Hiemeyer, E. Deutsch, D. Zekorn, D. Linke, A.W. Schmidt, J. Jürgens in Thrombolytische Therapie, Symposion der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, 4. Jahrestagung, 1966, herausgegeben von H. Hess. Schattauer - Verlag (1967)
34. H. Ludwig, Discussion on Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications of Proteinase Inhibitors, Proc. N.Y.Acad. Sci. 12/13. 9, (1966)

35. N. Heimbürger et al., Biochemie der Fibrinolyse
in Therapie und experimenteller Fibrinolyse, Schattauer - Verlag (1969)
36. N. Heimbürger et al., Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Streptokinase, Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 7, 4444, (1962)
37. P. Fantl, Plasminogen Activity of Plasma and Serum, Sci. 135, 787, (1962)
38. C. Dudock de Wit, The Role of Plasminogen in Fibrinolysis, Vox Sang. (Basel) 7, 526, (1962)
39. D. Zekorn, Pathophysiological Comments on Thrombolysis, in Symposium Thrombolysetherapie, Kopenhagen (1967) pp 17 - 23
40. J. van de Loo, Grundlagen der Thrombolytischen Behandlung, Internist, 10, Heft 1, (1969)
41. Z.S. Latallo et al., Inhibition of Thrombin and of Fibrin Polymerisation, Two Activities Derived from Plasmin Digested Fibrinogen, Nature, Sept. 12 (1964), Vol. 203, 1184 - 1185

42. G.E. Jung, Wirkung von Plasmin (Fibrinolysin)
auf die Gerinnungsfaktoren, Schweizerische
Med. Wochenschrift Nr. 44, 1255 (1960)
43. G. Wiebach, Dissertation, München, in
Vorbereitung.
44. M. Jauch, Dissertation, München, in Vorbereitung.

Lebenslauf

Am 17. Mai 1948 wurde ich, Irene Franke, geb. Unkauf als Tochter des Gymnasialprofessors Friedrich Unkauf und seiner Ehefrau Ursula Unkauf, geb. Bloch, in Rosenheim geboren.

Nach dem Besuch der evangelischen Volksschule in Rosenheim von 1954 bis 1958 trat ich in das Karolinen - Gymnasium Rosenheim ein, wo ich 1967 das Abitur ablegte.

Im WS 67/68 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin. Hier bestand ich im WS 68/69 das Vorphysikum, im SS 1970 das Physikum und am 12. Dezember 1973 das medizinische Staatsexamen.

Am 15. Mai 1970 heiratete ich den Dipl. Physiker Dr. Walter Franke.

bezeichnet

„Kontrollen“ werden von den ...

... ..

... ..

Am 17. Mai 1968 wurde ich ...
... ..
... ..
... ..
... ..

... ..
... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..



